PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok
Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka so 14 ml koncentrátu obsahuje 840 mg atezolizumabu*

Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 1 200 mg atezolizumabu*

Po nariedení (pozri časť 6.6) má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 840 mg injekčná liekovka Tecentriqu obsahuje 5,6 mg polysorbátu 20.
Každá 1 200 mg injekčná liekovka Tecentriqu obsahuje 8 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra, bezfarebná až mierne žltkastá tekutina. Roztok má pH 5,5 - 6,1 a osmolalitu 129 - 229 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Uroteliálny karcinóm (urothelial carcinoma, UC)

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC:

- po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo
- na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 5 % (pozri časť 5.1).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) vo včasnom štádiu

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % nádorových buniek (tumour cells, TC), a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1 pre výberové kritériá).

Pokročilý NSCLC

Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC. U pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK je Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou indikovaný len po zlyhaní všetkých vhodných možností cielenej liečby (pozri časť 5.1).

Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s pokročilým NSCLC, u ktorých nie je vhodná liečba na báze platiny (pozri časť 5.1 pre výberové kritériá).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cielenú liečbu (pozri časť 5.1).

Malobunkový karcinóm pľúc (small cell lung cancer, SCLC)

Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (pozri časť 5.1).

Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (triple-negative breast cancer, TNBC)

Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 1 %, a ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie.

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)

Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Tecentriqu sa má začať a byť vedené lekárom so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Vyšetrenie PD-L1 u pacientov s UC alebo TNBC alebo NSCLC

Tecentriq v monoterapii

Ak je to špecifikované v indikácii, výber pacientov na liečbu Tecentriqom založený na expresii PD-L1 v nádore má byť potvrdený validovaným testom (pozri časti 4.1 a 5.1).

Tecentriq v kombinovanej liečbe

U pacientov s predtým neliečeným TNBC sa má zvoliť liečba na základe potvrdeného a validovaného vyšetrenia expresie PD-L1 v nádore (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tecentriqu je buď 840 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé dva týždne, alebo1 200 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé tri týždne, **alebo** 1 680 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé štyri týždne, ako je uvedené v tabuľke 1.

Keď sa Tecentriq podáva v kombinovanej liečbe, prečítajte si aj úplné preskripčné informácie o liekoch podávaných v kombinácii (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Tecentriqu podávaná intravenózne

Indikácia	**Odporúčaná dávka a schéma**	**Dĺžka liečby**
Tecentriq v monoterapii		
1L UC 1L metastatického NSCLC 1L NSCLC, pri ktorom nie je vhodná liečba na báze platiny	• 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
NSCLC vo včasnom štádiu	• 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne	Jeden rok, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Liečba trvajúca dlhšie ako 1 rok nebola skúmaná.
2L UC 2L NSCLC	• 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne	Až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
Tecentriq v kombinovanej liečbe		
1L neskvamózny NSCLC s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: • 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri alebo šesť cyklov): Bevacizumab, paklitaxel a potom karboplatina sa podávajú každé tri týždne. Udržiavacia fáza liečby (bez chemoterapie): Bevacizumab každé 3 týždne.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.

Indikácia	Odporúčaná dávka a schéma	Dĺžka liečby
1L neskvamózny NSCLC s nab-paklitaxelom a karboplatinou	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: • 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri alebo šesť cyklov): Nab-paklitaxel a karboplatina sa podávajú v 1. deň; okrem toho sa nab-paklitaxel podáva na 8. a 15. deň každého 3-týždňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.
1L ES-SCLC s karboplatinou a etopozidom	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: • 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri cykly): Karboplatina a potom etopozid sa podávajú v 1. deň; etopozid sa podáva aj na 2. a 3. deň každého 3-týždňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.
1L neresekovateľný lokálne pokročilý alebo metastatický TNBC s nab-paklitaxelom	• 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne Tecentriq sa má podať pred nab-paklitaxelom, keď sa podávajú v ten istý deň. Nab-paklitaxel sa má podať v dávke 100 mg/m^2 v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
Pokročilý alebo neresekovateľný HCC s bevacizumabom	• 840 mg každé 2 týždne alebo • 1 200 mg každé 3 týždne alebo • 1 680 mg každé 4 týždne Tecentriq sa má podať pred bevacizumabom, keď sa podávajú v ten istý deň. Bevacizumab sa má podať v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw) každé 3 týždne.	Až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Tecentriqu, má sa podať čo najskôr ako je to možné. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa medzi dávkami udržal vhodný interval.

Úprava dávky počas liečby

Znižovanie dávky Tecentriqu sa neodporúča.

Oddialenie alebo ukončenie podávania (pozri tiež časti 4.4 a 4.8)

Tabuľka 2: Odporúčané modifikácie liečby Tecentriqom

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hepatitída u pacientov bez HCC	2. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 3- až 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia [upper limit of normal, ULN] *alebo* hladina bilirubínu v krvi > 1,5- až 3-násobok ULN)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 5-násobok ULN *alebo* hladina bilirubínu v krvi > 3-násobok ULN)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hepatitída u pacientov s HCC	Ak je hladina AST/ALT v referenčnom rozpätí pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 3- až ≤ 10-násobok ULN *alebo* Ak je hladina AST/ALT > 1- až ≤ 3-násobok ULN pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 5- až ≤ 10-násobok ULN *alebo* Ak je hladina AST/ALT > 3- až ≤ 5-násobok ULN pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 8- až ≤ 10-násobok ULN	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	Ak sa hladina AST/ALT zvýši na > 10-násobok ULN *alebo* ak sa hladina celkového bilirubínu zvýši na > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Kolitída	hnačka 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom pred začiatkom liečby) *alebo* symptomatická kolitída	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	hnačka alebo kolitída 4. stupňa (život ohrozujúca; vyžadujúca urgentnú intervenciu)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hypotyreóza alebo hypertyreóza	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom *Hypotyreóza:* Liečbu znova začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu substitučnou liečbou tyreoidálnymi hormónmi a hladina TSH klesá. *Hypertyreóza:* Liečbu znovu začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu liečbou tyreostatikami a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.
Adrenálna insuficiencia	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný na substitučnej liečbe.
Hypofyzitída	2. alebo 3.stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný substitučnou liečbou.
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Diabetes mellitus 1. typu	hyperglykémia 3. alebo 4. stupňa (glukóza nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa dosiahne kontrola metabolizmu substitučnou liečbou inzulínom.

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Vyrážka/Závažné kožné nežiaduce reakcie	3. stupeň alebo podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN)[1]	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa príznaky do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	4. stupeň alebo potvrdený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)[1]	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myastenický syndróm/ myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm, meningoencefalitída a paréza tvárového nervu	paréza tvárového nervu 1. alebo 2. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď táto nežiaduca udalosť úplne odoznie. Ak táto udalosť úplne neodoznie v období prerušenej liečby Tecentriqom, natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom.
	všetky stupne myastenického syndrómu/myasténie gravis, Guillainov-Barrého syndrómu a meningoencefalitídy paréza tvárového nervu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myelitída	2., 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Pankreatitída	vzostup amylázy alebo lipázy v sére 3. alebo 4. stupňa (> 2-násobok ULN) alebo pankreatitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa hodnoty amylázy a lipázy v sére do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň, alebo príznaky pankreatitídy odznejú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	pankreatitída 4. stupňa alebo rekurentná pankreatitída ktoréhokoľvek stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myokarditída	2. alebo vyšší stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Nefritída	2. stupeň (hladina kreatinínu > 1,5- až 3,0-násobok v porovnaní s hodnotou pred začiatkom liečby alebo > 1,5- až 3,0-násobok ULN)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň (hladina kreatinínu > 3,0-násobok v porovnaní s hodnotou pred začiatkom liečby alebo > 3,0-násobok ULN)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myozitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom
	4. stupeň alebo rekurencia myozitídy 3. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Poruchy perikardu	perikarditída 1. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom[2]
	2. alebo vyšší stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hemofagocytová lymfohistiocytóza	Podozrenie na hemofagocytová lymfohistiocytózu[1]	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu do ústupu nežiaducich účinkov na 0. stupeň alebo 1. stupeň do

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Iné imunitne sprostredkované nežiaduce účinky		12 týždňov a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku
	4. stupeň alebo rekurencia 3. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom (s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú pod kontrolou hormonálnou substitučnou liečbou)
Iné nežiaduce reakcie	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Infúzne reakcie	1. alebo 2. stupeň	Znížte rýchlosť podávania infúzie alebo prerušte liečbu. Liečbu znovu začnite, keď príznaky odznejú
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálu
Poznámka: Toxicita sa má hodnotiť podľa aktuálnej verzie všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute) (NCI-CTCAE).
[1] Bez ohľadu na závažnosť
[2] Vykonajte podrobné vyšetrenie srdca, aby ste určili etiológiu a vhodnú liečbu

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tecentriqu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (PK) nie je u pacientov vo veku ≥ 65 rokov potrebná žiadna úprava dávky Tecentriqu (pozri časti 4.8 a 5.1).

Ázijskí pacienti

Vzhľadom na zvýšenú hematologickú toxicitu pozorovanú u ázijských pacientov v IMpower150 sa odporúča, aby začiatočná dávka paklitaxelu bola 175 mg/m^2 každé tri týždne.

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávky. Tecentriq sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 boli z klinických skúšaní s TNBC, ES-SCLC, 2. línie UC a HCC (pozri časti 4.4 a 5.1) vylúčení.

Spôsob podávania

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podáva správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna) tak, ako je predpísané.

Intravenózna lieková forma Tecentriqu nie je určená na subkutánne podávanie a má sa podávať len intravenóznou infúziou. Infúzia sa nesmie podávať vo forme intravenóznej pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Pacienti, ktorí v súčasnosti dostávajú intravenózny Tecentriq, môžu prejsť na liečbu injekčným roztokom atezolizumabu alebo naopak.

Začiatočná dávka intravenózneho Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podať počas 30 minút.

Pokyny na riedenie a zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

Väčšina imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli počas liečby atezolizumabom pri prerušení liečby atezolizumabom a po začatí podávania kortikosteroidov a/alebo podpornej liečby, bola reverzibilná. Pozorovali sa imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie, ktoré sa týkali viac ako jedného orgánového systému. Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie s atezolizumabom sa môžu vyskytnúť po poslednej dávke atezolizumabu.

Pri podozrení na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa má vykonať dôkladné zhodnotenie na potvrdenie ich etiológie alebo vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosterodmi. Po zlepšení na ≤ 1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z klinických skúšaní u pacientov, u ktorých imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie nemôžu byť kontrolované systematickým užívaním kortikosteroidov, sa má zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív.

Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri akýchkoľvek rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa a pri akýchkoľvek imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakciách 4. stupňa, s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou (pozri časti 4.2 a 4.8).

Údaje z observačných štúdií u pacientov s preexistujúcim autoimunitným ochorením (AID, autoimmune disease) naznačujú, že riziko imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií po liečbe inhibítorom imunitných kontrolných bodov môže byť zvýšené v porovnaní s rizikom u pacientov bez preexistujúceho AID. Okrem toho, vzplanutia základného AID boli časté, ale väčšina z nich bola mierna a zvládnuteľná.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady pneumonitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy a príznaky pneumonitídy, pričom je potrebné vylúčiť iné príčiny ako imunitne sprostredkovaná pneumonitída.

Pri pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej prednizónu alebo ekvivalentnému lieku 1 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw)/deň. Po zlepšení na ≤ 1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg podávaného prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hepatitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov hepatitídy.

Pred začiatkom liečby atezolizumabom, periodicky v priebehu liečby a podľa toho ako je indikované na základe klinického hodnotenia sa musia sledovať hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) a bilirubínu.

U pacientov bez HCC sa má podávanie atezolizumabu prerušiť, ak vzostup transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa (ALT alebo AST > 3- až 5-násobok ULN alebo bilirubín v krvi > 1,5- až 3-násobok ULN) pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a má sa začať liečba prednizónom alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa výsledky funkčného vyšetrenia pečene (LFT - liver function test) upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac.

Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu na 3. alebo 4. stupeň (ALT alebo AST > 5,0-násobok ULN alebo bilirubín v krvi > 3-násobok ULN) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

U pacientov s HCC sa má podávanie atezolizumabu prerušiť, ak sa ALT alebo AST zvýši na > 3- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty v referenčnom rozpätí pred začiatkom liečby, alebo na > 5- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty > 1- až ≤ 3-násobok ULN pred začiatkom liečby, alebo na > 8- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty > 3- až ≤ 5-násobok ULN pred začiatkom liečby, a toto zvýšenie pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a má sa začať liečba prednizónom alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa výsledky funkčného vyšetrenia pečene upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac.

Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa musí natrvalo ukončiť, ak sa hladina ALT alebo AST zvýši na > 10-násobok ULN alebo ak sa hladina celkového bilirubínu zvýši na > 3-násobok ULN.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hnačky alebo kolitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov kolitídy.

Z dôvodu hnačky 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom na začiatku liečby) alebo kolitídy (symptomatickej) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Pri hnačke alebo kolitíde 2. stupňa, ak príznaky pretrvávajú > 5 dní alebo sa opakujú, sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentnou liečbou v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Pri hnačke alebo kolitíde 3. stupňa sa má začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentného lieku). Po zlepšení sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri hnačke alebo kolitíde 4. stupňa (život ohrozujúca; indikovaná urgentná intervencia) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť. Je potrebné vziať do úvahy gastrointestinálnu perforáciu ako potenciálnu komplikáciu spojenú s kolitídou.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hypotyreózy, hypertyreózy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetes mellitus 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií. Funkcia štítnej žľazy sa má sledovať pred liečbou a periodicky počas liečby atezolizumabom. Odporúča sa zvážiť vhodnú liečbu pacientov s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy na začiatku liečby.

Asymptomatickí pacienti s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy môžu dostávať atezolizumab. Z dôvodu symptomatickej hypotyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať substitučné podávanie tyreoidálneho hormónu. Izolovaná hypotyreóza sa môže manažovať substitučnou liečbou a bez kortikosteroidov. Z dôvodu symptomatickej hypertyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať liečba tyreostatikami. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.

Z dôvodu symptomatickej adrenálnej insuficiencie sa má podávanie atezolizumabom prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná).

Z dôvodu hypofyzitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentnej liečby) a podľa potreby sa má začať s hormonálnou substitučnou liečbou. Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná). Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri 4. stupni hypofyzitídy.

Pri diabete mellitus 1. typu sa má začať s podávaním inzulínu. Pri hyperglykémii ≥ 3. stupňa (hladina glukózy nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď je dosiahnutá kontrola metabolizmu substitučným podávaním inzulínu.

Imunitne sprostredkovaná meningoencefalitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala meningoencefalitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov meningitídy alebo encefalitídy.

Pri ktoromkoľvek stupni meningitídy alebo encefalitídy sa má atezolizumab natrvalo vysadiť. Má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň.

Imunitne sprostredkované neuropatie

Myastenický syndróm/myasténia gravis alebo Guillainov-Barrého syndróm, ktoré môžu byť život ohrozujúce, a paréza tvárového nervu sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali atezolizumab. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických príznakov motorickej a senzorickej neuropatie (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala myelitída (pozri časť 4.8). U pacientov sa má dôkladne sledovať výskyt prejavov a príznakov, ktoré poukazujú na vznik myelitídy.

Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri ktoromkoľvek stupni myastenického syndrómu/myasténie gravis alebo Guillainovho-Barrého syndrómu. Má sa zvážiť systémová liečba kortikosteroidmi v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň prednizónom alebo ekvivalentným liekom.

Pri paréze tvárového nervu 1. alebo 2. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť a má sa zvážiť liečba systémovými kortikosteroidmi (prednizón alebo ekvivalentný liek v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Liečba sa môže znovu začať, keď táto nežiaduca udalosť úplne odoznie. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri paréze tvárového nervu 3. stupňa alebo 4. stupňa alebo pri akejkoľvek inej neuropatii, ktorá úplne neodoznie v období prerušenej liečby atezolizumabom.

Pri myelitíde 2., 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala pankreatitída vrátane vzostupu amylázy a lipázy v sére (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť dôkladne sledovaní s ohľadom na klinické prejavy a príznaky, ktoré poukazujú na vznik akútnej pankreatitídy.

Liečba atezolizumabom sa má prerušiť pri vzostupe amylázy alebo lipázy v sére ≥ 3. stupňa (> 2-násobok ULN) alebo pri pankreatitíde 2. alebo 3. stupňa, a má sa začať s liečbou intravenóznymi kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentu). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov hladiny amylázy a lipázy v sére upravia na ≤ 1. stupeň, alebo príznaky pankreatitídy vymiznú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri pankreatitíde 4. stupňa alebo pri ktoromkoľvek stupni rekurentnej pankreatitídy.

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

V súvislosti s atezolizumabom sa pozorovali prípady myokarditídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov myokarditídy (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

U pacientov s kardiálnymi alebo kardiopulmonálnymi príznakmi sa má posúdiť možná prítomnosť myokarditídy, aby sa zaistilo včasné prijatie vhodných opatrení. V prípade podozrenia na myokarditídu sa má liečba atezolizumabom prerušiť, má sa začať promptná liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku a má sa iniciovať promptná konzultácia s kardiológom spojená s komplexnou diagnostikou v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami. Po stanovení diagnózy myokarditídy sa liečba atezolizumabom musí natrvalo ukončiť pri myokarditíde ≥ 2. stupňa (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná nefritída

V klinických skúšaniach s atezolizumabom sa pozorovala nefritída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu zmien funkcie obličiek.

Liečba atezolizumabom má byť prerušená pri 2. stupni nefritídy a má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa musí natrvalo ukončiť pri 3. alebo 4. stupni nefritídy.

Imunitne sprostredkovaná myozitída

V súvislosti s atezolizumabom sa pozorovali prípady myozitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8.). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov myozitídy (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

Ak u pacienta vzniknú prejavy a príznaky myozitídy, má byť dôsledne sledovaný a bezodkladne odoslaný k špecialistovi na vyšetrenie a liečbu. Liečba atezolizumabom má byť prerušená pri 2. alebo 3. stupni myozitídy a má sa začať liečba kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg bw/deň prednizónu alebo ekvivalentnej liečby). Ak sa príznaky zmiernia na ≤ 1. stupeň, postupne znižujte dávku kortikosteroidov podľa klinických indikácií. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg perorálneho prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri 4. stupni alebo pri rekurencii myozitídy 3. stupňa, alebo ak nie je možné znížiť dávku kortikosteroidov na ekvivalent dennej dávky ≤ 10 mg prednizónu do 12 týždňov po nástupe.

Imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie

U pacientov, ktorí dostávali atezolizumab, boli hlásené imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). U pacientov sa má sledovať výskyt suspektných závažných kožných reakcií a majú sa vylúčiť iné príčiny. V prípade podozrenia na SCAR majú byť pacienti odoslaní k špecialistovi na ďalšiu diagnostiku a liečbu.

Na základe závažnosti nežiaducej reakcie platí, že pri kožných reakciách 3. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa môže znovu začať, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri kožných reakciách 4. stupňa sa má liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť a majú sa podávať kortikosteroidy.

U pacientov, u ktorých je podozrenie na SJS alebo TEN, sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. V prípade potvrdeného SJS alebo TEN sa má podávanie atezolizumabu natrvalo ukončiť.

Je potrebná opatrnosť, keď sa uvažuje o použití atezolizumabu u pacienta, u ktorého sa v minulosti vyskytla závažná alebo život ohrozujúca kožná nežiaduca reakcia počas predchádzajúcej liečby inými imunostimulačnými protinádorovými liekmi.

Imunitne sprostredkované poruchy perikardu

Pri liečbe atezolizumabom sa pozorovali poruchy perikardu vrátane perikarditídy, perikardiálneho výpotku a srdcovej tamponády, z ktorých niektoré viedli k smrteľným následkom (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky porúch perikardu.

Pri podozrení na perikarditídu 1. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť a má sa uskutočniť rýchla kardiologická konzultácia s diagnostickým vyšetrením podľa súčasných klinických odporúčaní. Pri podozrení na poruchy perikardu ≥ 2. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť, má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 - 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku a má sa okamžite uskutočniť kardiologická konzultácia s diagnostickým vyšetrením podľa súčasných klinických odporúčaní. Po stanovení diagnózy poruchy perikardu ≥ 2. stupňa sa liečba atezolizumabom musí natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

U pacientov dostávajúcich atezolizumab bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). HLH sa má vziať do úvahy, ak je prejav syndrómu uvoľnenia cytokínov atypický alebo predĺžený. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky HLH. Pri podozrení na HLH sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť a pacienti sa majú odoslať k špecialistovi na ďalšiu diagnostiku a liečbu.

Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis

Po uvedení lieku na trh a v klinických skúšaniach s atezolizumabom boli pozorované prípady syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis (prejavujúceho sa ako prekrývanie dvoch alebo všetkých troch stavov), niektoré končiace smrťou. Včasné rozpoznanie príznakov a agresívna liečba sú kľúčové na zvládnutie súvisiacej morbidity a rizika úmrtnosti.

Je dôležité rozpoznať prekrývajúce sa príznaky, ktoré môžu komplikovať diagnostiku a liečbu a môžu zvýšiť riziko úmrtnosti. Pacienti s prejavmi alebo príznakmi jedného ochorenia majú byť sledovaní aj v súvislosti s ďalšími dvoma ochoreniami a majú sa liečiť podľa klinickej indikácie. Pokyny týkajúce sa odporúčaných úprav dávky pre jednotlivé ochorenia (myokarditída, myozitída, myasténia gravis) nájdete v časti 4.2, tabuľke 2 a presne dodržiavajte najprísnejšie odporúčania.

Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku atezolizumabu sa môžu vyskytnúť iné potenciálne imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie vrátane neinfekčnej cystitídy, uveitídy a autoimunitnej hemolytickej anémie.

Vyhodnoťte všetky podozrenia na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie, aby sa vylúčili iné príčiny. U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a na základe závažnosti reakcie sa má pristúpiť k modifikácii liečby a k liečbe kortikosteroidmi, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Reakcie súvisiace s infúziou

Pri liečbe atezolizumabom sa pozorovali reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Rýchlosť podávania infúzie sa má znížiť, alebo sa liečba má prerušiť, u pacientov

s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa. Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri reakciách súvisiacich s infúziami 3. alebo 4. stupňa. Pacientom s reakciami súvisiacimi s infúziami 1. alebo 2. stupňa sa môže atezolizumab naďalej podávať pod prísnym lekárskym dohľadom; má sa zvážiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

Opatrenia špecifické pre ochorenie

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou pri metastatickom neskvamóznom NSCLC

Lekári majú pred začiatkom liečby starostlivo zvážiť kombinované riziká štvorkombinácie liekov atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (pozri časť 4.8).

Použitie atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom pri metastatickom TNBC

Neutropénia a periférne neuropatie vyskytujúce sa počas liečby atezolizumabom a nab-paklitaxelom môžu byť reverzibilné pri prerušení liečby nab-paklitaxelom. Lekári sa majú oboznámiť so súhrnom charakteristických vlastností nab-paklitaxelu (SPC) pre špecifické opatrenia a kontraindikácie tohto lieku.

Podávanie atezolizumabu u pacientov s UC, pre ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou

Charakteristika ochorenia na začiatku liečby a jeho prognóza v študijnej populácii pacientov v kohorte 1 štúdie IMvigor210 bola celkovo porovnateľná s pacientmi v klinickej praxi, ktorí by boli považovaní za nevhodných na liečbu cisplatinou, ale bola by pre nich vhodná kombinovaná liečba na báze karboplatiny. Nie je k dispozícii dostatočný počet údajov pre podskupinu pacientov, pre ktorých by nebola vhodná akákoľvek liečba chemoterapiou, preto by sa mal u týchto pacientov atezolizumab podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení potenciálneho pomeru prínosu a rizika pre každého pacienta individuálne.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, ktorí mali zreteľnú nádorovú infiltráciu veľkých vnútrohrudných ciev alebo zreteľnú kavitáciu v pľúcnych léziách, potvrdené zobrazovacím vyšetrením, boli vylúčení z pivotného klinického skúšania IMpower150 po tom, ako sa zaznamenalo niekoľko prípadov smrteľného pľúcneho krvácania, ktoré je známym rizikovým faktorom súvisiacim s liečbou bevacizumabom.

V prípade chýbajúcich údajov sa má atezolizumab užívať v tejto populácii s opatrnosťou, po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika pre pacienta.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s NSCLC s EGFR+, ktorí progredovali na liečbe erlotinibom + bevacizumabom

V štúdii IMpower150 nie sú k dispozícii údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s EGFR+, ktorí už predtým progredovali na liečbe erlotinibom + bevacizumabom.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom pri HCC

Údaje týkajúce sa pacientov s HCC a s ochorením pečene triedy B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, ktorí boli liečení atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom, sú veľmi obmedzené a v súčasnosti nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s HCC a s ochorením pečene triedy C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie.

Pacienti liečení bevacizumabom majú zvýšené riziko krvácania a u pacientov s HCC, ktorí boli liečení atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom, boli hlásené prípady závažného gastrointestinálneho krvácania vrátane smrteľných prípadov. U pacientov s HCC sa má pred začiatkom liečby kombináciou atezolizumabu a bevacizumabu vykonať skríning a následná liečba varixov pažeráka v súlade so štandardnou klinickou praxou. Podávanie bevacizumabu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas kombinovanej liečby vyskytne krvácanie 3. alebo 4. stupňa. Oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností lieku s obsahom bevacizumabu.

Počas liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom sa môže rozvinúť diabetes mellitus. Lekári majú sledovať hladiny glukózy v krvi pred začiatkom liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom a pravidelne počas liečby podľa klinickej potreby.

Použitie atezolizumabu v monoterapii na liečbu prvej línie metastatického NSCLC

Lekári majú vziať do úvahy neskorší nástup účinku atezolizumabu predtým, ako ho v monoterapii začnú používať na liečbu prvej línie u pacientov s NSCLC. Pri atezolizumabe bol v porovnaní s chemoterapiou pozorovaný vyšší počet úmrtí v priebehu 2,5 mesiaca po randomizácii, po ktorom nasledoval prínos dlhodobého prežívania. Špecifický/-é faktor/-y súvisiaci/-e so včasnými úmrtiami sa nepodarilo identifikovať (pozri časť 5.1).

Pacienti vylúčení z klinických skúšaní

Pacienti s nasledujúcim zdravotným stavom boli vylúčení z klinických skúšaní: s anamnézou autoimunitného ochorenia, s anamnézou pneumonitídy, s aktívnymi metastázami v mozgu, s výkonnostným stavom podľa ECOG (ECOG PS) ≥ 2 (okrem pacientov s pokročilým NSCLC, u ktorých nie je vhodná liečba na báze platiny), s infekciou HIV, s vírusovou hepatitídou B alebo hepatitídou C (pacienti bez HCC), so závažným kardiovaskulárnym ochorením a pacienti s nedostatočnou hematologickou funkciou a funkciou cieľového orgánu. Pacientom, ktorým boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie, systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie, perorálne alebo intravenózne antibiotiká na terapeutické účely v priebehu 2 týždňov pred začiatkom skúšanej liečby, boli z klinických skúšaní vylúčení.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje polysorbát 20. Každá injekčná liekovka Tecentriqu 840 mg koncentrát na infúzny roztok obsahuje 5,6 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Každá injekčná liekovka Tecentriqu 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok obsahuje 8 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí pacienta oboznámiť s rizikami liečby Tecentriqom. Pacient obdrží Kartu pacienta a bude poučený, aby ju vždy nosil pri sebe.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické interakčné štúdie s atezolizumabom. Keďže sa atezolizumab z obehu eliminuje katabolizmom, neočakávajú sa pri súbežnom podávaní liekov metabolické interakcie.

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív pred začatím liečby atezolizumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity a účinnosti atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však po začatí liečby atezolizumabom môžu použiť na liečbu imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita, laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby atezolizumabom a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití atezolizumabu u gravidných žien. Neboli uskutočnené žiadne vývojové, ani reprodukčné štúdie s atezolizumabom. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 u gravidných myší môže viesť k imunitne sprostredkovanému odvrhnutiu vyvíjajúceho sa plodu s následkom jeho úmrtia (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku atezolizumabu tieto výsledky indikujú potenciálne riziko poškodenia plodu v dôsledku podania atezolizumabu počas gravidity vrátane zvýšenej miery potratov a narodení mŕtveho plodu.

Je známe, že ľudský imunoglobulín G1 (IgG1) prechádza placentárnou bariérou a atezolizumab patrí medzi IgG1; preto prichádza do úvahy, že atezolizumab bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod.

Atezolizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu atezolizumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa atezolizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Atezolizumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa jeho prítomnosť v mlieku na začiatku dojčenia a v nízkych hladinách neskôr. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či prerušiť liečbu Tecentriqom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných účinkoch atezolizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné, ani vývojové štúdie toxicity s atezolizumabom; 26-týždňová toxikologická štúdia opakovanej dávky však preukázala vplyv atezolizumabu na menštruačný cyklus pri odhadovanej AUC, približne 6-násobok AUC u pacientok, ktoré dostávali odporúčanú dávku, tento vplyv bol reverzibilný (pozri časť 5.3). Nepreukázal sa žiaden vplyv na mužské reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tecentriq má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pociťujú únavu, sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým príznaky neustúpia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť atezolizumabu v monoterapii sa stanovila na základe zhromaždeného súboru údajov od 5 039 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 10 %) boli únava (29,3 %), znížená chuť do jedla (20,1 %), vyrážka (19,7 %), nauzea (18,8 %), kašeľ (18,2 %), hnačka (18,1 %), pyrexia (17,9 %), dyspnoe (16,6 %), artralgia (16,2 %), pruritus (13,3 %), asténia (13 %), bolesť chrbta (12,2 %), vracanie (11,7 %), infekcia močového traktu (11 %) a bolesť hlavy (10,2 %).

Bezpečnosť atezolizumabu podávaného v kombinácii s inými liekmi sa hodnotila u 4 535 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 20 %) boli anémia (36,8 %), neutropénia (36,6 %), nauzea (35,5 %), únava (33,1 %), alopécia (28,1 %), vyrážka (27,8 %), hnačka (27,6 %), trombocytopénia (27,1 %), zápcha (25,8 %), znížená chuť do jedla (24,7 %) a periférna neuropatia (24,4 %).

Použitie atezolizumabu v adjuvantnej liečbe NSCLC

Bezpečnostný profil atezolizumabu podávaného v adjuvantnej liečbe v populácii pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) (IMpower010) bol vo všeobecnosti zhodný s celkovým bezpečnostným profilom atezolizumabu podávaným v monoterapii v združenej populácii pacientov s pokročilým ochorením. Napriek tomu bol výskyt imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií atezolizumabu v štúdii IMpower010 51,7 % v porovnaní s 38,4 % v združenej populácii pacientov s pokročilým ochorením, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. V adjuvantnej liečbe neboli identifikované žiadne nové imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou

V štúdii prvej línie NSCLC (IMpower150) bola pozorovaná celkovo vyššia frekvencia nežiaducich udalostí pri štvorkombinácii liekov atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny v porovnaní s atezolizumabom, paklitaxelom a karboplatinou vrátane udalostí 3. a 4. stupňa (63,6 % v porovnaní s 57,5 %), udalostí 5. stupňa (6,1 % v porovnaní s 2,5 %), nežiaducich udalostí osobitného záujmu atezolizumabu (52,4 % v porovnaní so 48,0 %), ako aj nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu akejkoľvek liečby v štúdii (33,8 % v porovnaní s 13,3 %). U pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou, bola hlásená vyššia frekvencia (≥ 5 % rozdiel) nevoľnosti, hnačky, stomatitídy, únavy, pyrexie, zápalu slizníc, zníženej chuti do jedla, zníženej hmotnosti, hypertenzie a proteinúrie. Ďalšie klinicky významné nežiaduce udalosti, ktoré boli pozorované častejšie v skupinách s atezolizumabom, bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou, boli epistaxa, hemoptýza, cerebrovaskulárna príhoda vrátane smrteľných príhod.

Ďalšie podrobné údaje o závažných nežiaducich reakciách sú uvedené v časti 4.4.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie (adverse reactions, AR) sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (system organ class, SOC) a podľa kategórií frekvencie v tabuľke 3 pre atezolizumab podávaný v monoterapii alebo ako kombinovaná liečba. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri podávaní atezolizumabu alebo samotných chemoterapiách, sa môžu vyskytnúť počas liečby týmito liekmi v kombinácii, aj keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických skúšaniach s kombinovanou liečbou. Použili sa nasledujúce kategórie frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Súhrn ADR u pacientov liečených atezolizumabom

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinovanej liečbe
Infekcie a nákazy		
veľmi časté	infekcia močového traktu[a]	infekcia pľúc[b]
časté		sepsa[aj]
zriedkavé	cytomegalovírusová infekcia	cytomegalovírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému		
veľmi časté	anémia[aw]	anémia[aw], trombocytopénia[d], neutropénia[e], leukopénia[f]
časté	trombocytopénia[d], neutropénia[e]	lymfopénia[g]
zriedkavé	hemofagocytová lymfohistiocytóza, autoimunitná hemolytická anémia[av]	hemofagocytová lymfohistiocytóza, autoimunitná hemolytická anémia[av]
Poruchy imunitného systému		
časté	reakcia súvisiaca s infúziou[h]	reakcia súvisiaca s infúziou[h]
zriedkavé	sarkoidóza[ar]	
Poruchy endokrinného systému		
veľmi časté		hypotyreóza[i]
časté	hypotyreóza[i], hypertyreóza[j]	hypertyreóza[j]
menej časté	diabetes mellitus[k], adrenálna insuficiencia[l], hypofyzitída[m]	hypofyzitída[m]
Poruchy metabolizmu a výživy		
veľmi časté	znížená chuť do jedla	znížená chuť do jedla
časté	hypokaliémia[ae], hyponatriémia[af], hyperglykémia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, hypokalciémia	hypokaliémia[ae], hyponatriémia[af], hypomagneziémia[n], hypoalbuminémia, hypofosfatémia, hypokalciémia
Poruchy nervového systému		
veľmi časté	bolesť hlavy	periférna neuropatia[o], bolesť hlavy
časté	periférna neuropatia[o]	synkopa, závrat
menej časté	Guillainov-Barrého syndróm[p], meningoencefalitída[q]	
zriedkavé	myastenický syndróm[r], paréza tvárového nervu, myelitída	paréza tvárového nervu
Poruchy oka		
menej časté	uveitída[as]	
zriedkavé		uveitída[as]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
časté	poruchy perikardu[ao]	
menej časté		poruchy perikardu[ao]
zriedkavé	myokarditída[s]	

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinovanej liečbe
Poruchy ciev		
veľmi časté		hypertenzia[ai]
časté	hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
veľmi časté	dyspnoe, kašeľ	dyspnoe, kašeľ, nazofaryngitída[am]
časté	pneumonitída[t], hypoxia[ag], nazofaryngitída[am]	dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
veľmi časté	nauzea, vracanie, hnačka[u]	nauzea, vracanie, hnačka[u], zápcha
časté	kolitída[v], bolesť v oblasti brucha, dysfágia, orofaryngeálna bolesť[w], sucho v ústach	stomatitída, dysgeúzia, kolitída[v]
menej časté	pankreatitída[x]	
zriedkavé	celiakia	celiakia
Poruchy pečene a žlčových ciest		
časté	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, hepatitída[y]	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
veľmi časté	vyrážka[z], pruritus	vyrážka[z], pruritus, alopécia[ah]
časté	suchá koža[ap]	
menej časté	závažné kožné nežiaduce reakcie[ak], psoriáza[an], lišajové ochorenia[aq]	závažné kožné nežiaduce reakcie[ak], psoriáza[an]
zriedkavé	pemfigus	pemfigus, lišajové ochorenia[aq]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta	artralgia, muskuloskeletálna bolesť[aa], bolesť chrbta
časté	muskuloskeletálna bolesť[aa], artritída[at]	artritída[at]
menej časté	myozitída[ab], tenosynovitída[au]	tenosynovitída[au]
Poruchy obličiek a močových ciest		
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi[c]	proteinúria[ac], zvýšená hladina kreatinínu v krvi[c]
menej časté	nefritída[ad]	
neznáme	neinfekčná cystitída[al]	

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinovanej liečbe
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
veľmi časté	pyrexia, únava, asténia	pyrexia, únava, asténia, periférny edém
časté	ochorenie podobné chrípke, zimnica	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
časté	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
menej časté	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	

[a] Vrátane hlásení infekcie močového traktu, cystitídy, pyelonefritídy, infekcie močového traktu spôsobenej *Escherichia coli*, bakteriálnej infekcie močového traktu, infekcie obličiek, akútnej pyelonefritídy, chronickej pyelonefritídy, pyelitídy, abscesu obličky, streptokokovej infekcie močového traktu, uretritídy, infekcie močového traktu spôsobenej plesňami, infekcie močového traktu spôsobenej pseudomonádami.
[b] Vrátane hlásení pneumónie, bronchitídy, infekcie dolných dýchacích ciest, infekčného pleurálneho výpotku, tracheobronchitídy, atypickej pneumónie, pľúcneho abscesu, infekčnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby dýchacích ciest, pneumónie pridruženej k nádoru, pyopneumotoraxu, pleurálnej infekcie, postprocedurálnej pneumónie.
[c] Vrátane hlásení zvýšenej hladiny kreatinínu v krvi, hyperkreatininémie.
[d] Vrátane hlásení imunitnej trombocytopénie (hlásená v štúdiách mimo zhromaždeného súboru údajov), trombocytopénie, zníženého počtu krvných doštičiek.
[e] Vrátane hlásení neutropénie, zníženého počtu neutrofilov, febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, granulocytopénie.
[f] Vrátane hlásení poklesu počtu leukocytov a leukopénie.
[g] Vrátane hlásení lymfopénie, poklesu počtu lymfocytov.
[h] Vrátane hlásení reakcie súvisiacej s infúziou, syndrómu uvoľnenia cytokinínov, hypersenzitivity, anafylaxie.
[i] Vrátane hlásení pozitivity protilátok proti štítnej žľaze, autoimunitnej hypotyreózy, autoimunitnej tyreoiditídy, poklesu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, vzostupu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, syndrómu nízkeho trijódtyronínu (bez hypotyreózy), strumy, hypotyreózy, imunitne sprostredkovanej hypotyreózy, imunitne sprostredkovanej tyreoiditídy, myxedému, primárnej hypotyreózy, poruchy štítnej žľazy, znížených hladín hormónov štítnej žľazy, abnormálnych hodnôt vyšetrení funkcií štítnej žľazy, tyreoiditídy, akútnej tyreoiditídy, zníženej hladiny tyroxínu, zníženej hladiny voľného tyroxínu, zvýšenej hladiny voľného tyroxínu, zvýšenej hladiny tyroxínu, zníženej hladiny trijódtyronínu, zvýšenej hladiny trijódtyronínu, abnormálnych hodnôt hladiny voľného trijódtyronínu, zníženej hladiny voľného trijódtyronínu, zvýšenej hladiny voľného trijódtyronínu, tichej (bezpríznakovej) tyreoitídy.
[j] Vrátane hlásení hypertyreózy, Basedowovej choroby, endokrinnej oftalmopatie, exoftalmu.
[k] Vrátane hlásení o diabete mellitus, diabete mellitus 1. typu, diabetickej ketoacidózy, ketoacidózy.
[l] Vrátane hlásení adrenálnej insuficiencie, zníženej hladiny kortikotropínu v krvi, deficitu glukokortikoidov, primárnej adrenálnej insuficiencie, sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie.
[m] Vrátane hlásení hypofyzitídy, hypopituitarizmu, sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie, poruchy regulácie telesnej teploty.
[n] Vrátane hlásení hypomagneziémie, zníženej hladiny horčíka v krvi.
[o] Vrátane hlásení periférnej neuropatie, autoimunitnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, polyneuropatie, herpesu zoster, periférnej motorickej neuropatie, neuralgickej amyotrofie, periférnej senzomotorickej neuropatie, toxickej neuropatie, axonálnej neuropatie, lumbosakrálnej plexopatie, neuropatickej artropatie, infekcie periférneho nervu, neuritídy, imunitne sprostredkovanej neuropatie.
[p] Vrátane hlásení Guillainovho-Barrého syndrómu, vzostupnej chabej paralýzy, demyelinizačnej polyneuropatie.
[q] Vrátane hlásení encefalitídy, autoimunitnej encefalitídy, meningitídy, aseptickej meningitídy, fotofóbie.
[r] Vrátane hlásení myasténie gravis.
[s] Vrátane hlásení myokarditídy, autoimunitnej myokarditídy a imunitne sprostredkovanej myokarditídy.
[t] Vrátane hlásení pneumonitídy, infiltrácie pľúc, bronchiolitídy, imunitne sprostredkovanej choroby pľúc, imunitne sprostredkovanej pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, alveolitídy, opacity pľúc, pľúcnej fibrózy, pľúcnej toxicity, radiačnej pneumonitídy.
[u] Vrátane hlásení hnačky, náhlej potreby stolice, častej stolice, gastrointestinálnej hypermotility.
[v] Vrátane hlásení kolitídy, autoimunitnej kolitídy, ischemickej kolitídy, mikroskopickej kolitídy, ulceróznej kolitídy, diverznej kolitídy, eozinofilnej kolitídy, imunitne sprostredkovanej enterokolitídy.
[w] Vrátane hlásení orofaryngeálnej bolesti, orofaryngeálneho diskomfortu, podráždenia hrdla.

[x] Vrátane hlásení autoimunitnej pankreatitídy, pankreatitídy, akútnej pankreatitídy, zvýšenej hladiny lipázy, zvýšenej hladiny amylázy.
[y] Vrátane hlásení ascitu, autoimunitnej hepatitídy, cytolýzy pečeňových buniek, hepatitídy, akútnej hepatitídy, toxickej hepatitídy, hepatotoxicity, imunitne sprostredkovanej hepatitídy, porúch funkcie pečene, poškodenia pečene spôsobenej liekmi, hepatálneho zlyhania, steatózy pečene, lézií na pečeni, poškodenia pečene, krvácania z varixov pažeráka, varixov pažeráka, spontánnej bakteriálnej peritonitídy.
[z] Vrátane hlásení akné, pľuzgierov, dermatidídy, akneiformnej dermatitídy, alergickej dermatitídy, liekovej erupcie, ekzému, infikovaného ekzému, erytému, erytému očného viečka, vyrážky na očnom viečku, fixovanej liekovej erupcie, folikulitídy, furunkulu, dermatitídy postihujúcej ruky, imunitne sprostredkovanej dermatitídy, pľuzgierov na perách, krvavých pľuzgierov v ústach, syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, pemfigu, vyrážky, erymatóznej vyrážky, makulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, morbiliformnej vyrážky, papulárnej vyrážky, papuloskvamóznej vyrážky, pruriginóznej vyrážky, pustulárnej vyrážky, vezikulárnej vyrážky, skrotálnej dermatitídy, seboroickej dermatidídy, odlupovania pokožky, kožnej toxicity, kožného vredu, vyrážky v mieste cievneho prístupu.
[aa] Vrátane hlásení muskuloskeletálnej bolesti, myalgie, bolesti kostí.
[ab] Vrátane hlásení myozitídy, rabdomyolýzy, polymyalgie rheumatica, dermatomyozitídy, svalového abscesu, prítomnosti myoglobínu v moči, myopatie, polymyozitídy.
[ac] Vrátane hlásení proteinúrie, prítomnosti proteínov v moči, hemoglobinúrie, abnormality moču, nefrotického syndrómu, albuminúrie.
[ad] Vrátane hlásení nefritídy, autoimunitnej nefritídy, nefritídy pri Henochovej-Schönleinovej purpure, paraneoplastickej glomerulonefritídy, tubulointersticiálnej nefritídy.
[ae] Vrátane hlásení hypokaliémie, zníženej hladiny draslíka v krvi.
[af] Vrátane hlásení hyponatriémie, zníženej hladiny sodíka v krvi.
[ag] Vrátane hlásení hypoxie, zníženej saturácie kyslíkom, zníženého parciálneho tlaku kyslíka (pO2).
[ah] Vrátane hlásení alopécie, madarózy, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrichózy.
[ai] Vrátane hlásení hypertenzie, zvýšeného krvného tlaku, hypertenznej krízy, zvýšeného systolického krvného tlaku, diastolickej hypertenzie, neadekvátne kontrolovaného krvného tlaku, hypertenznej retinopatie, hypertenznej nefropatie, esenciálnej hypertenzie, ortostatickej hypertenzie.
[aj] Vrátane hlásení sepsy, septického šoku, urosepsy, neutropenickej sepsy, pľúcnej sepsy, bakteriálnej sepsy, sepsy spôsobenej *Klebsiella pneumoniae*, abdominálnej sepsy, kandidovej sepsy, sepsy spôsobenej *Escherichia coli*, pseudomonádovej sepsy, stafylokokovej sepsy.
[ak] Vrátane hlásení bulóznej dermatitídy, exfoliatívnej vyrážky, multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, generalizovanej exfoliatívnej dermatitídy, toxickej kožnej erupcie, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi, toxickej epidermálnej nekrolýzy, kožnej vaskulitídy.
[al] Vrátane hlásení neinfekčnej cystitídy a imunitne sprostredkovanej cystitídy.
[am] Vrátane hlásení nazofaryngitídy, nazálnej kongescie a nádchy.
[an] Vrátane hlásení psoriázy, psoriaziformnej dermatitídy.
[ao] Vrátane hlásení perikarditídy, perikardiálneho výpotku, srdcovej tamponády a konstrikčnej perikarditídy.
[ap] Vrátane hlásení suchej kože, xerózy.
[aq] Vrátane hlásení lichenoidnej keratózy, lichen sclerosus a lichen planus.
[ar] Vrátane hlásení sarkoidózy, pľúcnej sarkoidózy a sarkoidózy lymfatických uzlín.
[as] Vrátane hlásení uveitídy, iridocyklitídy a iritídy.
[at] Vrátane hlásení artritídy, opuchov kĺbov, osteoartritídy, reumatoidnej artritídy, polyartritídy, spinálnej osteoartritídy, autoimunitnej artritídy, imunitne sprostredkovanej artritídy, spondylitídy, kĺbového výpotku, artropatie, oligoartritídy, reumatickej poruchy.
[au] Vrátane hlásení tendonitídy, bolesti šliach, tenosynovitídy a synovitídy.
[av] Vrátane hlásení autoimunitnej hemolytickej anémie, hemolytickej anémie.
[aw] Vrátane hlásení anémie, zníženého hemoglobínu a zníženého počtu červených krviniek.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie odzrkadľujú informácie o významných nežiaducich reakciách na atezolizumab podávaný v monoterapii v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1). Podrobné údaje o významných nežiaducich reakciách na atezolizumab podávaný v kombinovanej liečbe sú uvedené, ak sa zistili klinicky významné rozdiely v porovnaní s atezolizumabom v monoterapii. Pokyny na zvládnutie týchto nežiaducich reakcií sú opísané v častiach 4.2 a 4.4.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

Pneumonitída sa zaznamenala u 3,0 % (151/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U troch z týchto pacientov boli tieto udalosti smrteľné. Medián času do jej nástupu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 3 dni až 29,8 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,7 mesiaca (rozsah: 0 dní až 27,8+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pneumonitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 41 (0,8 %) pacientov. Pneumonitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 1,8 % (92/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

Hepatitída sa pozorovala u 1,7 % (88/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U troch z 88 pacientov bola táto udalosť smrteľná. Medián času do jej nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 0 dní až 26,3 mesiaca). Medián jej trvania bol 1 mesiac (rozsah: 0 dní až 52,1+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Hepatitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 46 (0,9 %) pacientov. Hepatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 2,6 % (130/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

Kolitída sa zaznamenala u 1,2 % (62/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 4,5 mesiaca (rozsah: 15 dní až 36,4 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,4 mesiaca (rozsah: 3 dni až 50,2+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Kolitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 24 (0,5 %) pacientov. Kolitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Poruchy štítnej žľazy

Hypotyreóza sa pozorovala u 8,5 % (427/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 4,2 mesiaca (rozsah: 0 dní až 38,5 mesiaca). Hypotyreóza sa pozorovala u 17,4 % (86/495) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantnej liečbe NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 4,0 mesiace (rozsah: 22 dní až 11,8 mesiaca).

Hypertyreóza sa pozorovala u 2,4 % (121/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 2,7 mesiaca (rozsah: 0 dní až 24,3 mesiaca). Hypertyreóza sa pozorovala u 6,5 % (32/495) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantnej liečbe NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 2,8 mesiaca (rozsah: 1 deň až 9,9 mesiaca).

Adrenálna insuficiencia

Adrenálna insuficiencia sa pozorovala u 0,5 % (25/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 6,2 mesiaca (rozsah: 3 dni až 21,4 mesiaca). Adrenálna insuficiencia viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 5 (0,1 %) pacientov. Adrenálna insuficiencia vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,4 % (20/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Hypofyzitída

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,2 % (9/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 5,3 mesiaca (rozsah: 21 dní až 13,7 mesiaca). Šiesti (0,1 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov a liečba atezolizumabom bola ukončená u 1 (< 0,1 %) pacienta.

Hypofyzitída sa pozorovala u 1,4 % (15/1 093) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s paklitaxelom, po ktorom nasledoval atezolizumab, doxorubicín alebo epirubicín v dávkovo-denznom režime a cyklofosfamid. Medián času do jej nástupu bol 3,8 mesiaca (rozsah: 2,4 až 10,7 mesiaca). Jedenásti (1,0 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov. Liečba atezolizumabom bola ukončená u 7 (0,6 %) pacientov.

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,8 % (3/393) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou. Medián času do jej nástupu bol 7,7 mesiaca (rozsah: 5,0 až 8,8 mesiaca). Dvaja pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,4 % (2/473) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou. Medián času do jej nástupu bol 5,2 mesiaca (rozsah: 5,1 až 5,3 mesiaca). Obidvaja pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus sa pozoroval u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 5,5 mesiaca (rozsah: 3 dni až 29,0 mesiacov). Diabetes mellitus viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u < 0,1 % (3/5 039) pacientov. Štyria (< 0,1 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Diabetes mellitus sa pozoroval u 2,0 % (10/493) pacientov s HCC, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom. Medián času do nástupu bol 4,4 mesiaca (rozsah: 1,2 mesiaca až 8,3 mesiaca). Diabetes mellitus v žiadnom prípade neviedol k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Imunitne sprostredkovaná meningoencefalitída

Meningoencefalitída sa pozorovala u 0,4 % (22/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 15 dní (rozsah: 0 dní až 12,5 mesiaca). Medián trvania bol 24 dní (rozsah: 6 dní až 14,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu).

Meningoencefalitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u 0,2 % (12/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab a ôsmi pacienti (0,2 %) ukončili liečbu atezolizumabom.

Imunitne sprostredkované neuropatie

Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačná polyneuropatia

Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačná polyneuropatia sa pozorovali u 0,1 % (6/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do ich nástupu bol 4,1 mesiaca (rozsah: 18 dní až 8,1 mesiaca). Medián ich trvania bol 8,0 mesiacov (rozsah: 18 dní až 24,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Guillainov-Barrého syndróm viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 1 pacienta (< 0,1 %). Guillainov-Barrého syndróm vyžadujúci podávanie kortikosteroidov sa pozoroval u < 0,1 % (3/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná paréza tvárového nervu

Paréza tvárového nervu sa pozorovala u < 0,1 % (1/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Čas do jej nástupu bol 29 dní. Jej trvanie bolo 1,1 mesiaca. Táto nežiaduca udalosť nevyžadovala podávanie kortikosteroidov a neviedla k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Imunitne sprostredkovaná myelitída

Myelitída sa pozorovala u < 0,1 % (1/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Čas do jej nástupu bol 3 dni. Táto nežiaduca udalosť vyžadovala podávanie kortikosteroidov, ale neviedla k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Myastenický syndróm

Myasténia gravis sa pozorovala u < 0,1 % (2/5 039) pacientov (vrátane 1 smrteľného prípadu), ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 2,6 mesiaca (rozsah: 1,2 až 4 mesiace).

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

Pankreatitída vrátane vzostupu amylázy a lipázy sa pozorovala u 0,8 % (40/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 5 mesiacov (rozsah: 0 dní až 24,8 mesiaca). Medián trvania bol 24 dní (rozsah: 3 dni až 40,4+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pankreatitída viedla k ukončeniu podávania atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientov. Pankreatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u 0,2 % (8/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

Myokarditída sa vyskytla u < 0,1 % (5/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U jedného z 5 pacientov v adjuvantnej liečbe NSCLC bola táto udalosť smrteľná. Medián času do jej nástupu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 1,5 až 4,9 mesiaca). Medián jej trvania bol 14 dní (rozsah: 12 dní až 2,8 mesiaca). Myokarditída viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 3 (< 0,1 %) pacientov. U troch (< 0,1 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkovaná nefritída

Nefritída sa vyskytla u 0,2 % (11/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab. Medián času do nástupu bol 5,1 mesiaca (rozsah: 3 dni až 17,5 mesiaca). Nefritída viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 5 (≤ 0,1 %) pacientov. U piatich (< 0,1 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkovaná myozitída

Myozitída sa vyskytla u 0,6 % (32/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 3,5 mesiaca (rozsah: 12 dní až 11,5 mesiaca). Medián trvania bol 3,2 mesiaca (rozsah: 9 dní až 51,1+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Myozitída viedla k ukončeniu podávania atezolizumabu u 6 (0,1 %) pacientov. U desiatich (0,2 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) sa vyskytli u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U jedného z 30 pacientov bola táto udalosť smrteľná. Medián času do nástupu bol 4,8 mesiaca (rozsah: 3 dni až 15,5 mesiaca). Medián trvania bol 2,4 mesiaca (rozsah: 1 deň až 37,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). SCAR viedli k ukončeniu liečby atezolizumabom u 3 (< 0,1 %) pacientov. SCAR vyžadujúce podávanie systémových kortikosteroidov sa pozorovali u 0,2 % (9/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkované poruchy perikardu

Poruchy perikardu sa vyskytli u 1 % (49/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 6 dní až 17,5 mesiaca). Medián trvania bol 2,5 mesiaca (rozsah: 0 až 51,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Poruchy perikardu viedli k prerušeniu liečby Tecentriqom u 3 (< 0,1 %) pacientov. Poruchy perikardu vyžadujúce použitie kortikosteroidov sa vyskytli u 0,2 % (7/5 039) pacientov.

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby atezolizumabom: exokrinná pankreatická insuficiencia.

Imunogenita

Vo viacerých štúdiách fázy II a III sa u 13,1 % až 54,1 % pacientov vytvorili protilátky proti atezolizumabu (anti-atezolizumab antibodies, ADA) objavujúce sa počas liečby. Pacienti, u ktorých sa vytvorili ADA objavujúce sa počas liečby, mali na začiatku liečby celkovo horší zdravotný stav a charakteristiky ochorenia. Táto nerovnováha v zdravotnom stave a charakteristikách ochorenia na začiatku liečby môže zmiasť interpretáciu farmakokinetiky (FK), analýz účinnosti a bezpečnosti. Na vyhodnotenie vplyvu ADA na účinnosť sa vykonali exploratívne analýzy prispôsobené na nerovnováhu v zdravotnom stave a charakteristikách ochorenia na začiatku liečby. Tieto analýzy nevylúčili možné zníženie prínosu účinnosti u pacientov, u ktorých sa vytvorili ADA, v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa ADA nevytvorili. Medián času do nástupu ADA bol v rozmedzí od 3 týždňov do 5 týždňov.

V celkovej populácii pacientov liečených atezolizumabom v monoterapii (N = 3 460) a v kombinovanej liečbe (N = 2 285) sa v prípade populácie s pozitivitou ADA v porovnaní s populáciou s negativitou ADA pozoroval nasledujúci výskyt nežiaducich udalostí (NU) v uvedenom poradí: NU 3. - 4. stupňa 46,2 % vs. 39,4 %, závažné nežiaduce udalosti 39,6 % vs. 33,3 %, NU vedúce k ukončeniu liečby 8,5 % vs. 7,8 % (pre monoterapiu); NU 3. - 4. stupňa 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežiaduce udalosti 43,9 % vs. 35,6 %, NU vedúce k ukončeniu liečby 22,8 % vs. 18,4 % (pre kombinovanú liečbu). Dostupné údaje však neumožňujú vyvodiť závery o možných nežiaducich reakciách.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť atezolizumabu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V klinickom skúšaní so 69 pediatrickými pacientmi (< 18 rokov) sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály a bezpečnostný profil bol porovnateľný s dospelými.

Starší pacienti

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti medzi pacientmi vo veku < 65 rokov, 65 - 74 rokov a 75 - 84 rokov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Údaje o pacientoch vo veku ≥ 85 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie významných záverov o tejto populácii.

V štúdii IMpower150 bol vek ≥ 65 rokov spojený so zvýšeným rizikom vzniku nežiaducich účinkov u pacientov dostávajúcich atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom, karboplatinou a paklitaxelom. Údaje o pacientoch v štúdiách IMpower150, IMpower133 a IMpower110 vo veku ≥ 75 rokov boli príliš obmedzené na vyvodenie záverov. V štúdii IPSOS u pacientov s NSCLC dostávajúcich prvú líniu liečby (1L), u ktorých nebola vhodná liečba na báze platiny, neboli žiadne celkové rozdiely v bezpečnostnom profile pri 1L atezolizumabom v monoterapii medzi vekovými podskupinami pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní atezolizumabom.

V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1). ATC kód: L01FF05.

Mechanizmus účinku

Ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1) môže byť exprimovaný na nádorových bunkách a/alebo na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách a môže sa podieľať na inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru. Väzba PD-L1 na receptory PD-1 a B7.1, ktoré sa nachádzajú na T-lymfocytoch a na antigén prezentujúcich bunkách, má za následok potlačenie aktivity cytotoxických T-lymfocytov, proliferáciu T-lymfocytov a produkciu cytokínov.

Atezolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá má Fc oblasť upravenú technikou génového inžinierstva, a ktorá sa viaže priamo na PD-L1 a poskytuje duálnu blokádu receptorov PD-1 a B7.1, uvoľňujúc PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede vrátane reaktivácie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. Atezolizumab neovplyvňuje interakciu medzi PD-L2 a PD-1 a preto môžu signály sprostredkované interakciou medzi PD-L2 a PD-1 pretrvávať.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uroteliálny karcinóm

IMvigor211 (GO29294): Randomizované skúšanie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC s predchádzajúcou chemoterapeutickou liečbou

Otvorená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy III (IMvigor 211) na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapiou (vinflunín, docetaxel alebo paklitaxel, podľa rozhodnutia skúšajúceho) sa uskutočnila u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po ukončení liečby na báze platiny. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze; aktívne metastázy v mozgu závislé od liečby kortikosteroidmi; ak im boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie; ak dostali systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Hodnotenie nádoru bolo vykonané každých 9 týždňov počas prvých 54 týždňov a následne každý 12. týždeň. Vzorky nádoru sa hodnotili prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 v bunkách imunitného systému infiltrujúcich nádor (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 931 pacientov. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 1:1) do skupiny s atezolizumabom alebo chemoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa užívanej chemoterapie (vinflunín vs. taxán), podľa stavu expresie PD-L1 na IC (< 5 % vs. ≥ 5 %), podľa počtu prognostických rizikových faktorov (0 vs. 1 - 3) a metastáz v pečeni (áno vs. Nie). Prognostické rizikové faktory zahŕňali čas pred podaním chemoterapie < 3 mesiace, s výkonnostným stavom ECOG > 0 a hladinou hemoglobínu < 10 g/dl.

Atezolizumab sa podával vo fixnej dávke 1 200 mg formou intravenóznej infúzie každé 3 týždne. Nebola povolená žiadna redukcia dávky atezolizumabu. Pacienti boli liečení až do straty klinického prínosu, podľa posúdenia skúšajúceho alebo do neakceptovateľnej toxicity. Vinflunín sa podával v dávke 320 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Paklitaxel sa podával v dávke 175 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v priebehu 3 hodín v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Docetaxel sa podával v dávke 75 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Medián trvania liečby pre všetkých liečených pacientov bol 2,8 mesiaca pre skupinu s atezolizumabom; 2,1 mesiaca pre skupinu s vinflunínom a paklitaxelom a 1,6 pre skupinu s docetaxelom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby boli medzi liečebnými skupinami podľa primárnych analýz populácie dobre vyvážené. Medián veku bol 67 rokov (rozsah: 31 až 88 rokov), 77,1 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (72,1 %); 53,9 % z pacientov užívajúcich chemoterapiu dostávalo vinflunín; 71,4 % pacientov malo aspoň jeden nepriaznivý prognostický rizikový faktor a 28,8 % pacientov malo na začiatku liečby metastázy v pečeni. Výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (45,6 % pacientov) alebo 1 (54,4 % pacientov). Močový mechúr ako primárne miesto nádoru bol u 71,1 % pacientov a u 25,4 % pacientov to bol UC horných močových ciest. 24,2 % pacientov dostávalo iba adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu na báze platiny a progredovalo do 12 mesiacov.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti pre IMvigor211 je celkové prežívanie (overall survival, OS). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti hodnotené skúšajúcim podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov - (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v. 1.1 sú miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS), trvanie odpovede (duration of response, DOR). Porovnania s ohľadom na OS v liečebnom ramene a v kontrolnej skupine v populácii pacientov s IC2/3, IC1/2/3 a ITT (intention to treat, t. j. všetci zaradení pacienti) boli testované za použitia metodologickej procedúry hierarchickej fixnej sekvencie na základe stratifikovaného log-rank testu a obojstrannej

alternatívnej hypotézy s hladinou 5 % nasledovne: krok 1) populácia pacientov s IC2/3; krok 2) populácia pacientov IC1/2/3; krok 3) populácia všetkých pacientov. Výsledky OS pre krok 2 a 3 sa môžu formálne testovať na štatistickú významnosť iba za podmienky, že výsledok v predchádzajúcom kroku bol štatisticky významný.

Medián sledovania prežívania je 17 mesiacov. Primárna analýza štúdie IMvigor 211 nesplnila svoj primárny cieľový ukazovateľ OS. Atezolizumab nepreukázal štatisticky významný prínos prežívania v porovnaní s chemoterapiou u predtým liečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC. V súlade s vopred špecifikovaným hierarchickým testujúcim poradím, populácia IC2/3 bola hodnotená ako prvá, s HR OS 0,87 (95 % IS: 0,63; 1,21; medián OS 11,1 mesiaca pri atezolizumabe vs. 10,6 mesiaca pri chemoterapii). Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu bola 0,41 a preto sú výsledky v tejto populácii považované za štatisticky nevýznamné. Následne nemohlo byť vykonané formálne testovanie štatistickej významnosti OS v populácii pacientov s IC1/2/3, ani v populácii všetkých pacientov a výsledky týchto analýz nemohli byť považované za exploratívne. Kľúčové výsledky v populácii všetkých pacientov sú zhrnuté v tabuľke 4. Kaplanova-Meierova krivka OS v populácii všetkých pacientov je uvedená v grafe 1.

V ITT populácii sa vykonala aktualizovaná exploratívna analýza prežívania s mediánom trvania následného sledovania prežívania 34 mesiacov. Medián OS bol 8,6 mesiaca (95 % IS: 7,8; 9,6) v skupine s atezolizumabom a 8,0 mesiacov (95 % IS: 7,2; 8,6) v skupine s chemoterapiou, s pomerom rizík 0,82 (95 % IS: 0,71; 0,94). V súlade s trendom pozorovaným v primárnej analýze pre 12-mesačné OS, boli u pacientov v ITT populácii pozorované numericky vyššie hodnoty 24-mesačného a 30-mesačného OS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou. Percento pacientov prežívajúcich po 24 mesiacoch (odhad KM) bolo 12,7 % v skupine s chemoterapiou a 22,5 % v skupine s atezolizumabom; a po 30 mesiacoch (odhad KM) bolo 9,8 % v skupine s chemoterapiou a 18,1 % v skupine s atezolizumabom.

Tabuľka 4: Súhrn účinnosti u všetkých pacientov (IMvigor211)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**atezolizumab (n = 467)**	**chemoterapia (n = 464)**
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	8,6	8,0
95 % IS	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-mesačný OS (%)**	39,2 %	32,4 %
Sekundárny a exploratívny cieľový ukazovateľ		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)		
Počet udalostí (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	2,1	4,0
95 % IS	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 462	n = 461
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % IS	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovedí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet čiastočných (neúplných) odpovedí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilizovaných ochorení (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 62	n = 62
Medián v mesiacoch ***	21,7	7,4
95 % IS	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie objektívnej odpovede; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

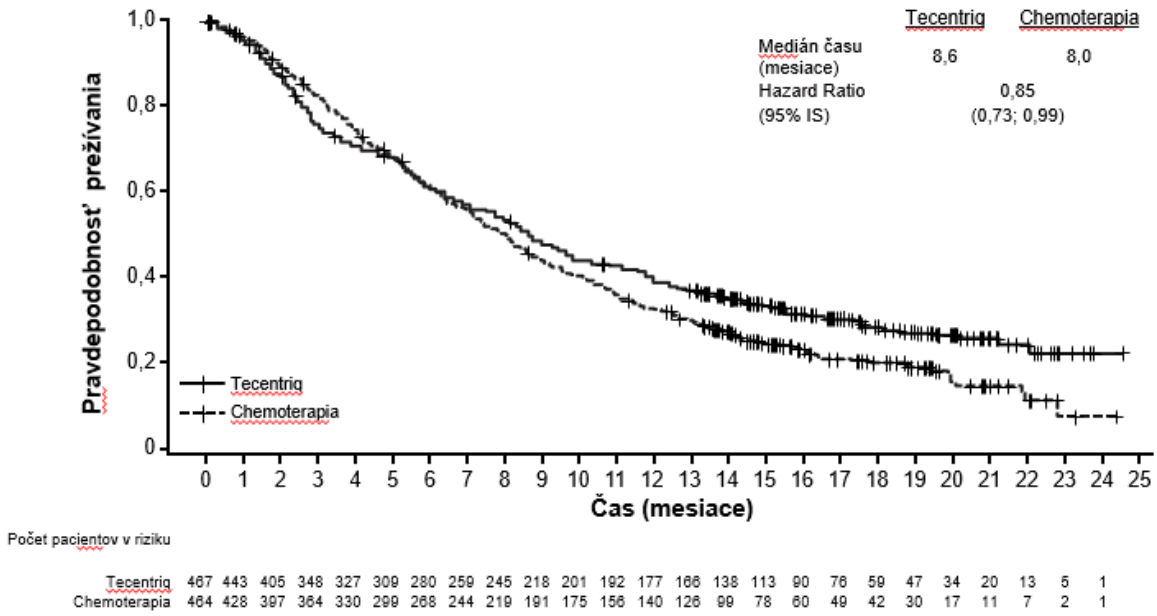
**Analýza OS vo všetkých populáciách pacientov bola vykonaná na základe stratifikovaného log-rank testu a výsledky sú uvedené len pre popisné účely (p = 0,0378); podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz, p-hodnota analýzy OS v celkovej populácii pacientov nemôže byť považovaná za štatisticky významnú.

‡ Stratifikované podľa chemoterapie (vinflunín vs. taxán), stav IC (< 5 % vs. ≥ 5 %), počet prognosticky rizikových faktorov (0 vs. 1 - 3) a metastáz v pečeni (áno vs. nie).

** Odhad na základe Kaplanovej-Meierovej krivky

*** Odpovede pretrvávali u 63 % respondentov v skupine s atezolizumabom a u 21 % respondentov v skupine s chemoterapiou.

Graf 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMvigor211)



IMvigor210 (*GO29293): Klinické skúšanie s jednou liečebnou skupinou predtým neliečených pacientov, pre ktorých nebola vhodná liečba cisplatinou a pacientov s uroteliálnym karcinómom predtým liečených chemoterapiou*

Multicentrické, medzinárodné klinické skúšanie fázy II s dvomi kohortami a s jednou liečebnou skupinou IMvigor210 sa uskutočnilo u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC (tiež známym ako uroteliálny karcinóm močového mechúra).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 438 pacientov, ktorí boli rozdelení do 2 kohort. Kohorta 1 zahŕňala predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorí boli nevhodní alebo zdravotne nespôsobilí na chemoterapeutický režim na báze cisplatiny alebo mali progresiu ochorenia po minimálne 12 mesiacoch po liečbe neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny. Kohorta 2 zahŕňala pacientov, ktorí dostávali aspoň jeden chemoterapeutický režim na báze platiny na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického UC alebo mali progresiu ochorenia v priebehu 12 mesiacov liečby neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny.

V kohorte 1 bolo liečených 119 pacientov atezolizumabom v dávke 1 200 mg intravenóznou infúziou podávanou každé 3 týždne až do progresie ochorenia. Medián veku bol 73 rokov. Väčšina pacientov boli muži (81 %), väčšina pacientov boli belosi (91 %).

Kohorta 1 zahŕňala 45 pacientov (38 %) s výkonnostným stavom ECOG 0; 50 pacientov (42 %) s výkonnostným stavom ECOG 1 a 24 pacientov (20 %) s výkonnostným stavom ECOG 2; 35 pacientov (29 %) nemalo žiadne rizikové faktory podľa Bajorina (výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2 a viscerálne metastázy), 66 pacientov (56 %) malo jeden rizikový faktor podľa Bajorina a 8 pacientov (15 %) malo dva rizikové faktory podľa Bajorina, 84 pacientov (71 %) s poruchou funkcie obličiek (hodnota glomerulárnej filtrácie [GFR] < 60 ml/min) a 25 pacientov (21 %) s metastázami v pečeni.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v kohorte 1 bol potvrdený výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR), hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou (independent review facility - IRF) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov - RECIST v. 1.1.

Primárna analýza bola vykonaná po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania (follow-up) u všetkých pacientov. Medián trvania liečby bol 15,0 týždňov a medián trvania sledovania prežívania bol 8,5 mesiaca u všetkých pacientov. Preukázala sa klinicky relevantná ORR hodnotená IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1; avšak v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %, štatistická významnosť pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti nebola dosiahnutá. Potvrdené ORR podľa kritérií IRF-RECIST v. 1.1 boli 21,9 % (95 % IS: 9,3; 40,0) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 18,8 % (95 % IS: 10,9; 29,0) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %; a 19,3 % (95 % IS: 12,7; 27,6) u všetkých pacientov. Medián trvania odpovede (duration of response, DOR) nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s expresiou PD-L1, ani u všetkých zaradených pacientov. Údaje pre celkové prežívanie (overal survival, OS) s pomerom pacientov s udalosťou približne 40 % neboli k dispozícii. Medián OS vo všetkých podskupinách pacientov (expresia PD-L1 ≥ 5 % a ≥ 1 %) a u všetkých pacientov bol 10,6 mesiaca.

Pre kohortu 1 sa uskutočnila aktualizovaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 17,2 mesiaca a je zhrnutá v tabuľke 5. Medián DOR nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s PD-L1 expresiou a ani u všetkých pacientov.

Tabuľka 5 Súhrn aktualizovanej účinnosti (v kohorte 1 zo štúdie IMvigor210)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**expresia PD-L1 ≥ 5 % v IC**	**expresia PD-L1 ≥ 1 % v IC**	**všetci pacienti**
ORR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % IS	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % IS	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % IS	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s udalosťou (%)	3(33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s udalosťou (%)	24 (75 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	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
Pacienti s udalosťou (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2;NE)	15,9 (10,4; NE)
1-ročná miera OS (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; IC = nádor infiltrujúce imunitné bunky; IRF = nezávislá hodnotiaca komisia; NE = nemožno odhadnúť; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

V čase finálnej analýzy v kohorte 1 mali pacienti medián následného sledovania prežívania 96,4 mesiaca. U pacientov s expresiou PD L1 ≥ 5 % (pacienti, ktorí sú zahrnutí do terapeutickej indikácie) bol medián OS 12,3 mesiaca (95 % IS: 6,0; 49,8).

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2 boli: potvrdená ORR, hodnotená IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1 a ORR hodnotený skúšajúcim podľa modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabom v dávke 1 200 mg podávanej intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty klinického prínosu sa liečilo 310 pacientov. Primárna analýza kohorty 2 bola vykonaná až po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania všetkých pacientov. Štúdia

dosiahla kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2 a preukázala štatisticky významné ORR podľa IRF-RECIST v. 1.1 hodnotenia a podľa mRECIST hodnotených skúšajúcim, v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %.

Pre kohortu 2 bola tiež vykonaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 21,1 mesiaca. Potvrdená ORR podľa kritérií IRF-RECIST v 1.1 bola 28,0 % (95 % IS: 19,5; 37,9) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 19,3 % (95 % IS: 14,2; 25,4) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %, a 15,8 % (95 % IS: 11,9; 20,4) u všetkých pacientov. Potvrdená ORR podľa mRECIST hodnotená skúšajúcim bola 29,0 % (95 % IS: 20,4; 38,9) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 23,7 % (95 % IS: 18,1; 30,1) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %; a 19,7 % (95 % IS: 15,4; 24,6) u všetkých pacientov. Miera kompletnej odpovede podľa kritérií IRF-RECIST v. 1.1 v celej populácii pacientov bola 6,1 % (95 % IS: 3,7; 9,4).V kohorte 2 nebol dosiahnutý medián DOR v žiadnej z podskupín ani v celkovej populácii pacientov s expresiou PD-L1; dosiahol sa však u pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % (13,3 mesiaca; 95 % IS: 4,2; NE). Miera OS v 12. mesiaci bola u všetkých pacientov 37 %.

V čase finálnej analýzy v kohorte 2 mali pacienti medián následného sledovania prežívania 46,2 mesiaca. Medián OS bol 11,9 mesiaca (95 % IS: 9,0; 22,8) u pacientov s expresiou PD L1 ≥ 5 %, 9,0 mesiacov (95 % IS: 7,1; 11,1) u pacientov s expresiou PD L1 ≥ 1 % a 7,9 mesiaca (95 % IS: 6,7; 9,3) u všetkých pacientov.

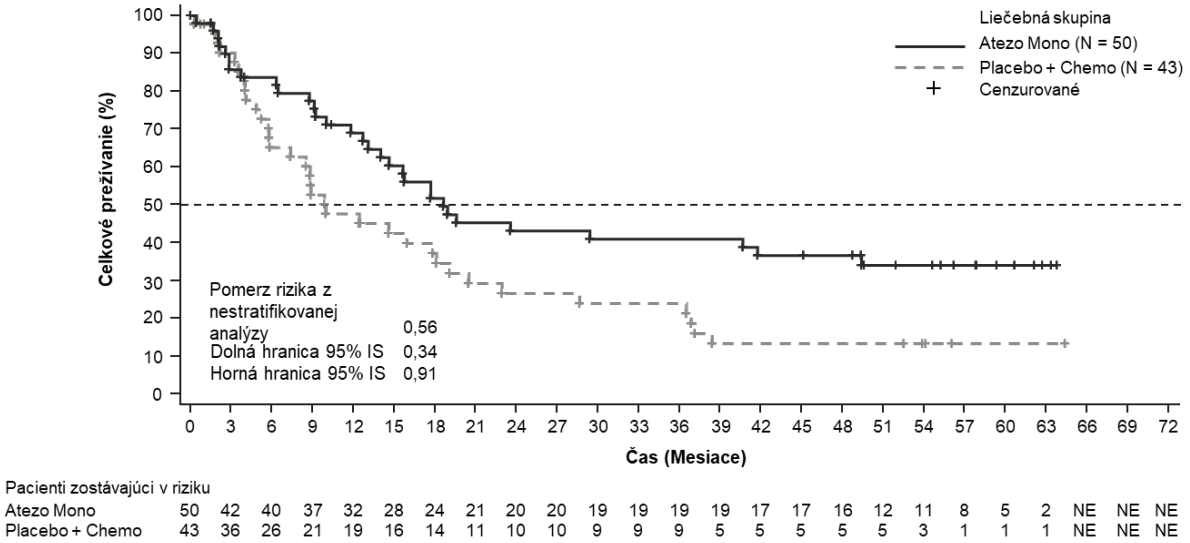
Imvigor130 (WO30070): Klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa podával atezolizumab v monoterapii a v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pacientom s neliečeným, lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom

Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, čiastočne zaslepená (iba skupiny A a C) štúdia fázy III, IMvigor130, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu + kombinovanej chemoterapie na báze platiny (t. j. buď cisplatina, alebo karboplatina s gemcitabínom) v skupine A, alebo atezolizumabu v monoterapii (skupina B s otvorenou [*open-label*] liečbou) v porovnaní s placebom + kombinovanou chemoterapiou na báze platiny (skupina C) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu na metastatické ochorenie. Kombinovanými primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) hodnotené skúšajúcim v skupine A a celkové prežívanie (OS) v skupine A v porovnaní so skupinou C a potom v skupine B v porovnaní so skupinou C, analyzované hierarchickým spôsobom. Celkové prežívanie nebolo štatisticky významné pri porovnaní skupiny A verzus skupiny C, a preto nebolo možné vykonať žiadne ďalšie formálne testovanie podľa vopred definovaného hierarchického poradia testovania.

Na základe odporúčania Nezávislej komisie pre monitorovanie údajov (independent Data Monitoring Committee, iDMC) bol po včasnom posúdení údajov o prežívaní ďalší zber údajov o pacientoch v skupine s atezolizumabom v monoterapii, ktorých nádor mal nízku expresiu PD-L1 (podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 [SP142] menej ako 5 % buniek imunitného systému bolo PD-L1 pozitívnych) zastavený, vzhľadom na sledovaný pokles celkového prežívania v tejto podskupine v neplánovanej skorej analýze, avšak k tomuto došlo po tom, ako bola prevažná väčšina pacientov už zaradená do štúdie.

Medzi 719 pacientmi zaradenými do skupiny s atezolizumabom v monoterapii (n = 360) a do skupiny so samotnou chemoterapiou (n = 359) bolo v uvedenom poradí 50 a 43 pacientov, u ktorých nebola vhodná liečba cisplatinou podľa Galskyho kritérií a u ktorých bola v nádore vysoká expresia PD-L1 (podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 [SP142] ≥ 5 % buniek imunitného systému bolo PD-L1 pozitívnych). V exploratívnej analýze v tejto podskupine pacientov bol nestratifikovaný HR pre OS 0,56 (95 % IS: 0,34; 0,91). Medián OS bol 18,6 mesiaca (95 % IS: 14,0; 49,4) v skupine s atezolizumabom v monoterapii vs. 10,0 mesiacov (95 % IS: 7,4; 18,1) v skupine so samotnou chemoterapiou (pozri graf 2).

Graf 2 Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou a u ktorých je v nádore vysoká expresia PD-L1 (skupina B vs. skupina C)



Pacienti zostávajúci v riziku																							
Atezo Mono	50	42	40	37	32	28	24	21	20	20	19	19	19	19	17	17	16	12	11	8	5	2	NE	NE	NE
Placebo + Chemo	43	36	26	21	19	16	14	11	10	10	9	9	9	5	5	5	5	5	3	1	1	1	NE	NE	NE

<u>*Nemalobunkový karcinóm pľúc*</u>

Adjuvantná liečba NSCLC vo včasnom štádiu

IMpower010 (GO29527): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s resekovaným NSCLC po chemoterapii na báze cisplatiny

Otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy III, GO29527 (IMpower010), sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC v štádiu IB (nádory ≥ 4 cm) – IIIA (kritéria k určeniu štádia podľa systému UICC [*Union for International Cancer Control*]/AJCC [*American Joint Committee on Cancer*], 7. vydanie).

Nasledujúce výberové kritériá definujú pacientov s vysokým rizikom recidívy, ktorí sú zaradení do terapeutickej indikácie a odzrkadľujú populáciu pacientov so štádiom II – IIIA podľa systému pre kritéria k určeniu štádia, 7. vydanie.

Veľkosť nádoru ≥ 5 cm; alebo nádory akejkoľvek veľkosti, ktoré sú buď sprevádzané štádiom N1 alebo N2; alebo nádory, ktoré sú invazívne do hrudníkových štruktúr (priamo napádajú parietálnu pleuru, hrudníkovú stenu, bránicu, bránicový nerv, mediastinálnu pleuru, parietálny perikard, mediastínum, srdce, veľké cievy, priedušnicu, recidivujúci laryngeálny nerv, pažerák, stavcové telo, karinu); alebo nádory, ktoré postihujú hlavný bronchus < 2 cm distálne od kariny, ale bez postihnutia kariny; alebo nádory, ktoré sú spojené s atelektázou alebo obštrukčnou pneumonitídou celých pľúc; alebo nádory so samostatným uzlom (uzlami) v rovnakom laloku alebo odlišným ipsilaterálnym lalokom ako primárny.

Štúdia nezahŕňala pacientov, ktorí mali štádium N2 s nádormi prenikajúcimi do mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, recidivujúceho laryngeálneho nervu, pažeráka, stavcového tela, kariny alebo s oddeleným nádorovým uzlom (uzlami) v inom ipsilaterálnom laloku.

Zaradených bolo celkovo 1 280 pacientov, ktorí boli po kompletnej resekcii nádoru a pre ktorých bolo vhodné podanie až 4 cyklov chemoterapie na báze cisplatiny. Chemoterapeutické režimy na báze cisplatiny sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Adjuvantné chemoterapeutické režimy (IMpower010)

Adjuvantná chemoterapia na báze cisplatiny: Cisplatina 75 mg/m^2 intravenózne v 1. deň každého 21-dňového cyklu s jedným z nasledujúcich liečebných režimov	Vinorelbín 30 mg/m^2 intravenózne, 1. a 8. deň
	Docetaxel 75 mg/m^{2}intravenózne, 1. deň
	Gemcitabín 1 250 mg/m^2 intravenózne, 1. a 8. deň
	Pemetrexed 500 mg/m^2 intravenózne, 1. deň (neskvamózny)

Po skončení chemoterapie na báze cisplatiny (až štyri cykly) bolo celkovo 1 005 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo najlepšej podpornej liečby (best supportive care, BSC) (skupina B). Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg i.v. infúziou každé 3 týždne počas 16 cyklov, pokiaľ nedošlo k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, štádia ochorenia, histológie a podľa stavu expresie PD-L1.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou. Nádor sa zhodnotil na začiatku štúdie pri randomizácii, potom sa hodnotil každé 4 mesiace počas prvého roku po 1. dni 1. cyklu, každých 6 mesiacov až do uplynutia piateho roku a potom každoročne.

V ITT populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 26 až 84) a 67 % pacientov bolo mužov. Väčšinu pacientov tvorili belosi (73 %) a 24 % bolo Ázijcov. Väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (78 %) a výkonnostný stav podľa ECOG pred začiatkom liečby bol 0 (55 %) alebo 1 (44 %). Celkovo 12 % pacientov malo ochorenie v štádiu IB, 47 % pacientov malo ochorenie v štádiu II a 41 % pacientov malo ochorenie v štádiu IIIA. Percento pacientov, u ktorých bola v nádore expresia PD-L1 ≥ 1 % TC a ≥ 50 % TC, meraná testom VENTANA PD-L1 (SP263), bolo 55 % a 26 % v uvedenom poradí.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez príznakov ochorenia (disease-free survival, DFS) hodnotené skúšajúcim. DFS bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu výskytu ktoréhokoľvek z nasledovného: prvá zdokumentovaná recidíva ochorenia, nový primárny NSCLC alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Primárnym cieľom účinnosti bolo vyhodnotiť DFS v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 1 % TC. Kľúčovými sekundárnymi cieľmi účinnosti bolo vyhodnotiť DFS v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC a celkové prežívanie (overall survival, OS) v ITT populácii.

V čase predbežnej analýzy DFS štúdia splnila svoj primárny cieľový ukazovateľ. V analýze pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (n = 209) bolo pozorované zlepšenie DFS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s BSC. Výsledky boli konzistentné v čase finálnej analýzy DFS, s mediánom následného sledovania 65 mesiacov.

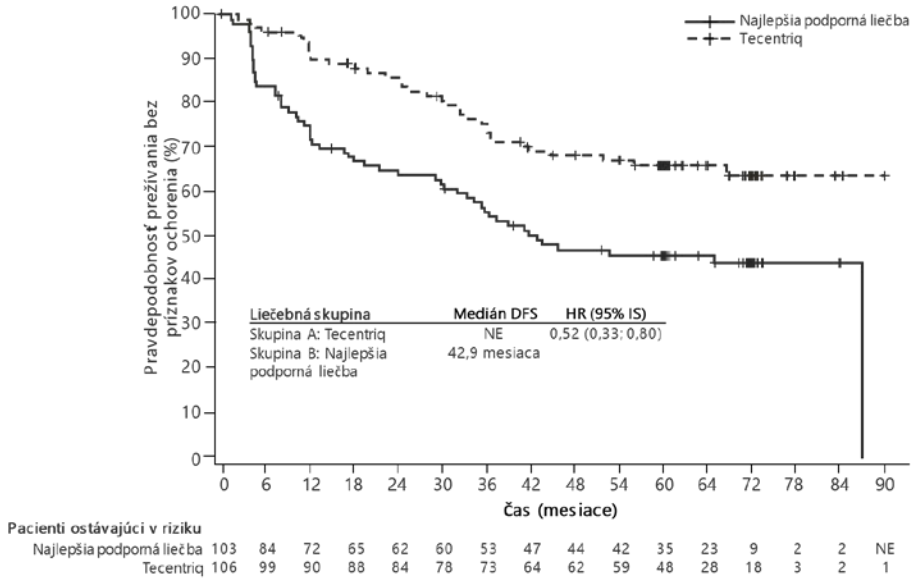
Kľúčové výsledky účinnosti pre DFS a OS týkajúce sa populácie pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK sú zhrnuté v tabuľke 7. Kaplanova-Meierova krivka DFS je uvedená v grafe 3.

Tabuľka 7: Súhrn účinnosti v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (IMpower010)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A** (Atezolizumab)	**Skupina B** (Najlepšia podporná liečba)
DFS hodnotené skúšajúcim*	n = 106	n = 103
Počet udalostí (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Medián trvania DFS (mesiace)	NE	42,9
95 % IS	(NE)	(32,0; NE)
Stratifikovaný‡ pomer rizík (95 % IS)	0,52 (0,33; 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Počet udalostí (%)	22 (20,8%)	41 (39,8 %)
Medián OS (mesiace)	NE	87,1
95 % IS	(NE)	(72,0; NE)
Stratifikovaný‡ pomer rizík (95 % IS)	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS = prežívanie bez príznakov ochorenia (disease-free survival); IS = interval spoľahlivosti; NE = nemožno odhadnúť
* Aktualizovaná analýza DFS a OS v čase uzávierky klinických údajov k 26. januáru 2024
‡ Stratifikovaný podľa štádia, pohlavia a histológie

Graf 3: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov ochorenia v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (IMpower010)



Pozorované zlepšenie DFS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s BSC bolo konzistentne preukázané vo väčšine vopred špecifikovaných podskupín v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK, ktoré zahŕňali tak pacientov s neskvamóznym NSCLC (nestratifikovaný HR 0,40, 95 % IS: 0,23; 0,70; medián DFS NE vs. 36,8 mesiaca), ako aj pacientov so skvamóznym NSCLC (nestratifikovaný HR 0,67, 95 % IS: 0,34; 1,32; medián DFS sa nedal odhadnúť).

Liečba prvej línie pokročilého NSCLC

IMpower150 (GO29436): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou, s bevacizumabom alebo bez neho, pacientom s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Otvorená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy III, IMpower150, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou, s bevacizumabom alebo bez neho, u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou, pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou, pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS a pacienti, ktorí mali zreteľnú nádorovú infiltráciu veľkých vnútrohrudných ciev alebo zreteľnú kavitáciu v pľúcnych léziách, potvrdené zobrazovacím vyšetrením. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa posudzovali s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 1 202 pacientov, ktorí boli randomizovaní (1:1:1) na podávanie jedného z liečebných režimov popísaných v tabuľke 8. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC.

Tabuľka 8 Intravenózne liečebné režimy (IMpower150)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
A	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg bw) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg bw)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg bw) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg bw)

[a] Atezolizumab sa podával až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho.
[b] Úvodná dávka paklitaxelu pre pacientov ázijskej rasy/ázijského etnického pôvodu bola 175 mg/m^2 z dôvodu vyššieho celkového výskytu hematologických toxicít u pacientov z ázijských krajín v porovnaní s pacientmi z iných ako ázijských krajín.
[c] Paklitaxel a karboplatina sa podávali počas až 4 alebo 6 cyklov, alebo až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé.
[d] Bevacizumab sa podával až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 31 až 90 rokov) a 60 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (82 %). Približne 10 % pacientov malo známu mutáciu EGFR, 4 % pacientov mali známe prestavby génu ALK, 14 % pacientov malo metastázy v pečeni na začiatku liečby a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (80 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (43 %) alebo 1 (57 %). 51 % pacientov malo expresie PD-L1 v nádore ≥ 1 % TC alebo ≥ 1 % IC a 49 % pacientov malo expresie PD-L1 v nádore < 1 % TC a < 1 % IC.

V čase záverečnej analýzy PFS bol medián trvania sledovania pacientov 15,3 mesiaca.
V ITT populácii, zahŕňajúcej pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK, ktorí predtým museli byť liečení inhibítormi tyrozínkinázy, sa preukázalo klinicky významné zlepšenie PFS v skupine A v porovnaní so skupinou C (HR 0,61, 95 % IS: 0,52; 0,72; medián PFS 8,3 vs. 6,8 mesiaca).

V čase predbežnej analýzy OS bol medián sledovania pacientov 19,7 mesiaca. Kľúčové výsledky tejto analýzy, ako aj z aktualizovanej analýzy PFS v ITT populácii sú zhrnuté v tabuľkách 9 a 10. Kaplanova-Meierova krivka OS v ITT populácii je zobrazená v grafe 4. Graf 5 zhŕňa výsledky OS v ITT populácii a v podskupinách zadefinovaných podľa stavu expresie PD-L1. V grafoch 6 a 7 sú prezentované aj aktualizované výsledky PFS.

Tabuľka 9: Súhrn aktualizovaných údajov o účinnosti v ITT populácii (IMpower150)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A (Atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)**	**Skupina B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)**	**Skupina C (bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)**
Sekundárne cieľové ukazovatele[#]			
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 402	n = 400	n = 400
počet udalostí (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,7	8,4	6,8
95 % IS	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
stratifikovaný pomer rizika[‡^] (95 % IS)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-hodnota[1,2]	0,2194	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	24	38	20
Predbežná analýza OS*	n = 402	n = 400	n = 400
počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
median času do udalostí (mesiace)	19,5	19,8	14,9
95 % IS	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
stratifikovaný pomer rizík[‡^] (95 % IS)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-hodnota[1,2]	0,0983	0,006	
6-mesačné OS (%)	84	85	81
12-mesačné OS (%)	66	68	61
Celková najlepšia odpoveď[3]* (RECIST 1.1) hodnotená skúšajúcim	n = 401	n = 397	n = 393
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 % IS	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DOR* (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 163	n = 224	n = 158
medián v mesiacoch	8,3	11,5	6,0
95 % IS	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

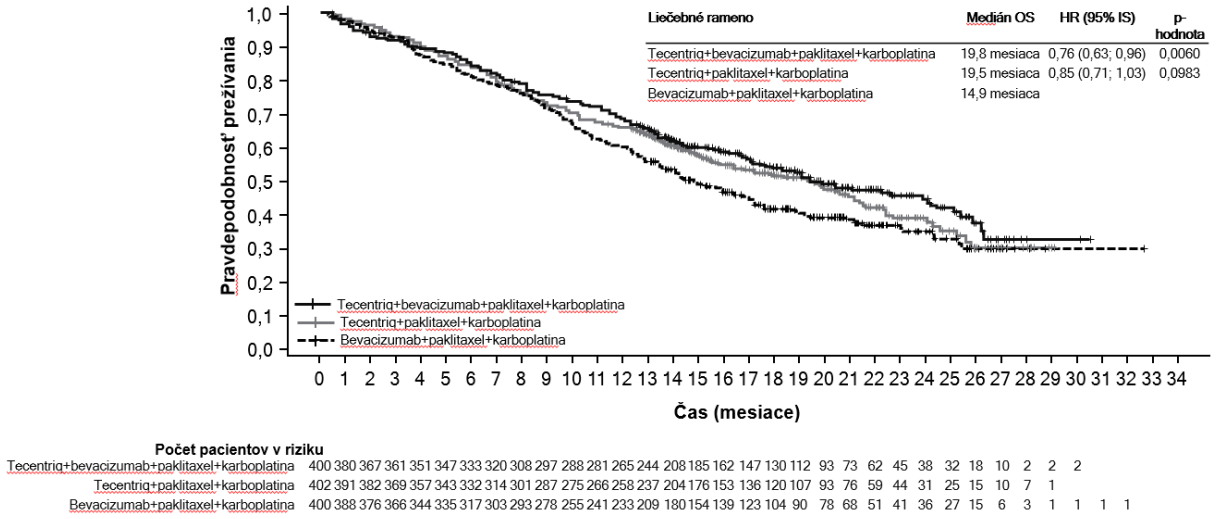
[#] Primárne cieľové koncové ukazovatele boli PFS a OS a boli analyzované v populácii ITT divokého typu (WT, wild-type), t. j. okrem pacientov s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK.
[1] Na základe stratifikovaného *log-rank* testu
[2] Na informačné účely; v ITT populácii neboli porovnania medzi skupinou B a skupinou C, ani medzi skupinou A a skupinou C doteraz formálne testované podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz
[3]Celková najlepšia odpoveď pre úplnú odpoveď a čiastočnú odpoveď
[‡] Stratifikovaný podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC
^ Skupina C je porovnávacia skupina pre všetky pomery rizík
* Aktualizovaná analýza PFS a predbežná analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 22. januáru 2018
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.
IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie.

Tabuľka 10: Súhrn aktualizovaných údajov o účinnosti pre skupinu A vs. Skupina B v ITT populácii (IMpower150)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 402	n = 400
počet udalostí (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,7	8,4
95 % IS	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
stratifikovaný pomer rizika[‡^] (95 % IS)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-hodnota[1,2]	< 0,0001	
Predbežná analýza OS*	n = 402	n = 400
počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
median času do udalostí (mesiace)	19,5	19,8
95 % IS	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
stratifikovaný pomer rizík[‡^] (95 % IS)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-hodnota[1,2]	0.3000	

[1] Na základe stratifikovaného *log-rank* testu
[2] Na informačné účely; v ITT populácii neboli zahrnuté porovnania medzi skupinou A a skupinou B podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz
[‡] Stratifikovaný podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC
* Aktualizovaná analýza PFS a predbežná analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 22. januáru 2018
^ Skupina A je porovnávacia skupina pre všetky pomery rizík

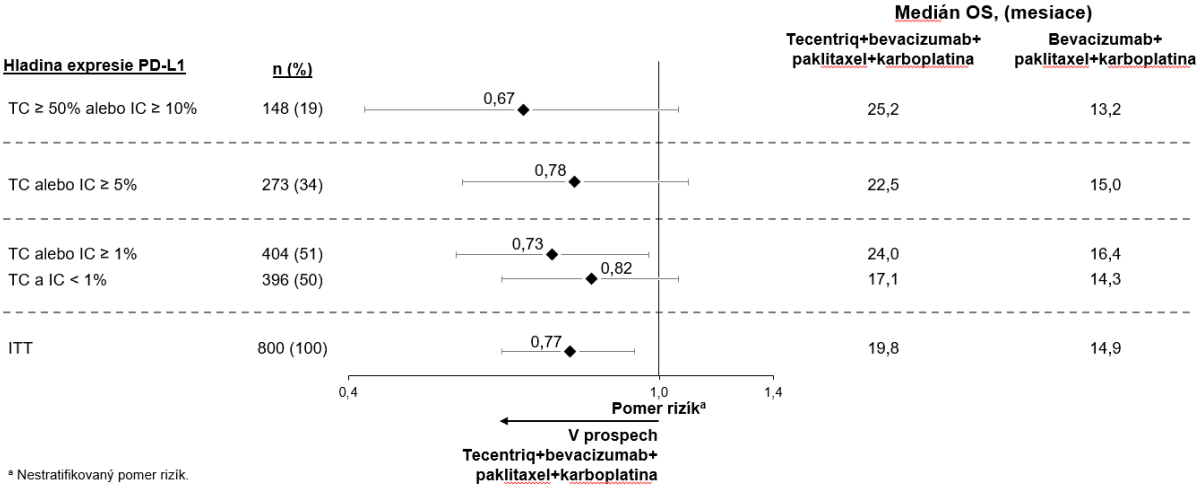
Graf 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v ITT populácii (IMpower150)



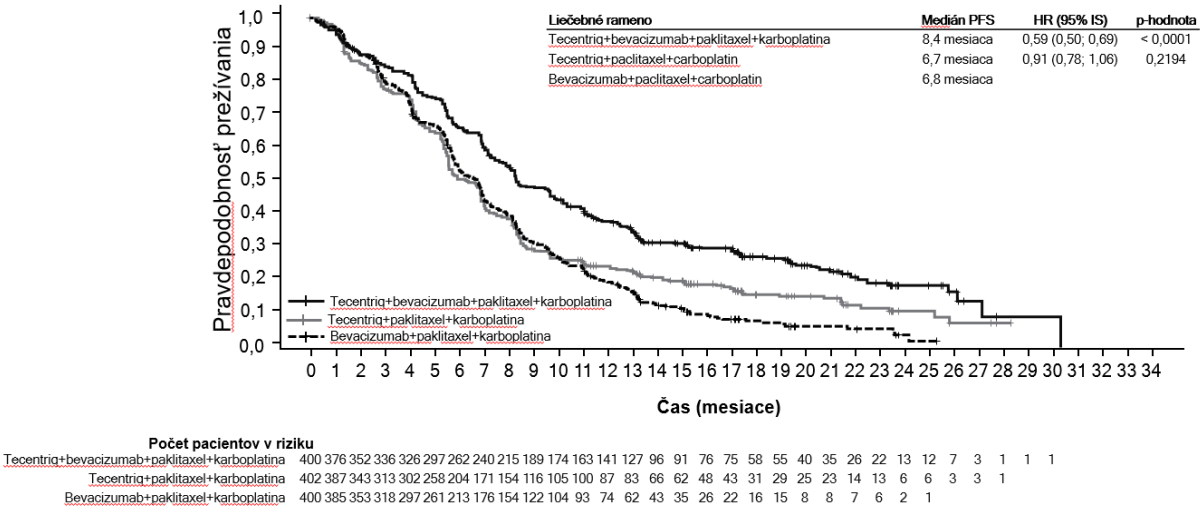
Počet pacientov v riziku

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

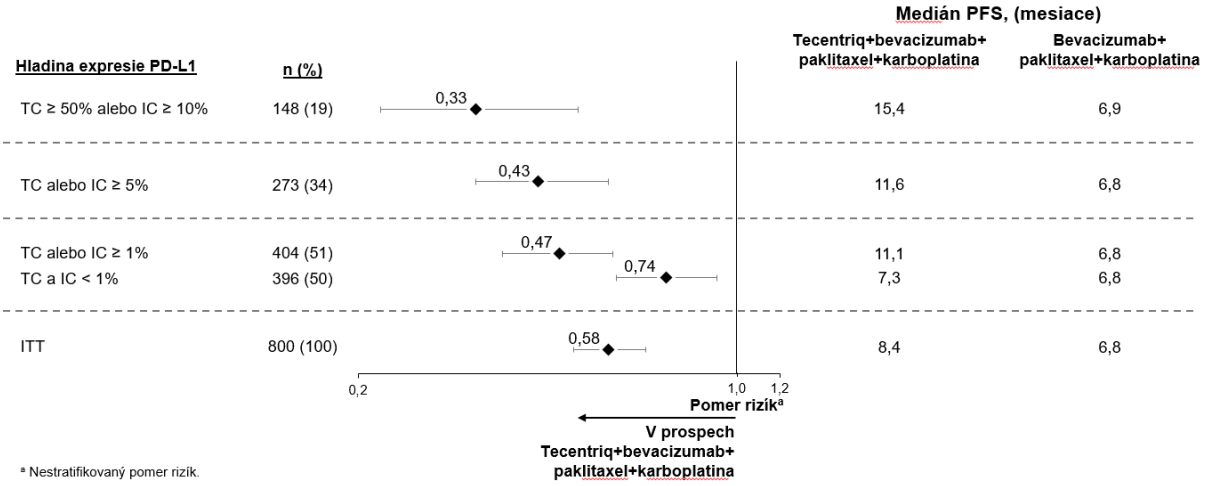
Graf 5: Stromový graf („forest plot“) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 v ITT populácii, skupiny B vs. C (IMpower150)



Graf 6: Kaplanova-Meierova krivka PFS v ITT populácii (IMpower150)



Graf 7: Stromový graf („forest plot“) prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa expresie PD-L1 v ITT populácii, skupiny B vs. C (IMpower150)



Analýzy vopred špecifikovaných podskupín vykonané v rámci predbežnej analýzy OS ukázali zlepšenie OS v skupine B v porovnaní so skupinou C, a to u pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK (pomer rizík [HR] 0,54; 95 % IS: 0,29; 1,03; medián OS NE vs. 17,5 mesiaca) a s metastázami v pečeni (pomer rizík [HR] 0,52; 95 % IS: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs. 9,4 mesiaca). Zlepšenie PFS sa preukázalo aj u pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK (HR: 0,55; 95 % IS: 0,35; 0,87; medián PFS 10 vs. 6,1 mesiaca) a s metastázami v pečeni (HR: 0,41; 95 % IS: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 mesiaca). OS boli u pacientov v podskupinách vo veku < 65 a ≥ 65 rokov podobné, v uvedenom poradí. Údaje o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii. Pri všetkých analýzach podskupín nebolo plánované formálne štatistické testovanie.

IMpower130 (GO29537): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou pacientom s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Otvorená, randomizovaná štúdia fázy III, GO29537 (IMpower130) sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou. Pacienti s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK mali predtým absolvovať liečbu inhibítormi tyrozínkinázy.

Pacienti boli usporiadaní podľa 7. vydania Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pacienti boli vylúčení, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze, ak im boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie, ak dostali systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie a ak mali aktívne alebo neliečené metastázy v CNS. Pacienti, ktorí predtým dostávali liečbu agonistami CD137 alebo liečbu blokádou imunitných kontrolných bodov (terapeutické protilátky anti-PD-1 a anti-PD-L1), neboli zaradení. Pacienti, ktorí predtým dostávali anti-CTLA-4 liečbu, však mohli byť zaradení do štúdie, pokiaľ bola posledná dávka podaná najmenej 6 týždňov pred zaradením do štúdie, a v minulosti sa u nich nevyskytli závažné imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti spôsobené anti-CTLA-4. (NCI CTCAE stupňa 3 a 4). Hodnotenie nádorov sa vykonalo každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. cykle a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa hodnotili s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Pacienti vrátane tých s EGFR mutáciami alebo prestavbami ALK boli zaradení do štúdie a boli randomizovaní v pomere 2:1, aby dostali jeden z liečebných režimov opísaných v tabuľke 11. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a PD-L1 expresie na TC a IC. Pacienti dostávajúci liečebný režim B mohli po progresii ochorenia prejsť na monoterapiu atezolizumabom.

Tabuľka 11: Intravenózne liečebné režimy (IMpower130)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
A	Atezolizumab (1 200 mg)[a] + nab-paklitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + karboplatina (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	Nab-paklitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + karboplatina (AUC 6)[c]	Najlepšia podporná liečba alebo pemetrexed

[a] Atezolizumab sa podával až do straty klinického prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho
[b] Nab-paklitaxel sa podával v 1., 8. a 15. deň každého cyklu
[c] Nab-paklitaxel a karboplatina sa podávali počas 4 - 6 cyklov, alebo do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé

V skúmanej populácii (n = 679) definovanej ako ITT-WT boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 18 až 86 rokov). Väčšina pacientov boli muži (59 %) a belosi (90 %). Štrnásť celých sedem percent pacientov malo metastázy v pečeni na začiatku liečby a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (90 %). Väčšina pacientov mala výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby 1 (59 %) a expresiu PD-L1 < 1 % (približne 52 %). Spomedzi 107 pacientov v skupine B, ktorí mali po indukčnej terapii stabilizované ochorenie, čiastočnú (neúplnu) odpoveď alebo úplnu odpoveď na liečbu, dostalo 40 pacientov udržiavaciu liečbu pemetrexedom.

Primárna analýza bola vykonaná u všetkých pacientov okrem pacientov s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK, definovaných ako ITT-WT populácia (n = 679). Pacienti mali medián následného sledovania prežívania 18,6 mesiaca a preukázané zlepšenie OS a PFS s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou v porovnaní s kontrolnou skupinou. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v tabuľke 12 a Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS sú uvedené v grafoch 8 a 10, v uvedenom poradí. Exploratívne výsledky pre OS a PFS podľa expresie PD-L1 sú zhrnuté v grafoch 9 a 11, v uvedenom poradí. Pacienti s metastázami v pečeni nevykazovali zlepšenie PFS ani OS s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou v porovnaní s nab-paklitaxelom a karboplatinou (HR 0,93; 95 % IS: 0,59; 1,47 pre PFS a HR 1,04; 95 % IS: 0,63; 1,72 pre OS).

Päťdesiatdeväť percent pacientov v skupine s nab-paklitaxelom a karboplatinou dostávalo akúkoľvek nádorovú imunoterapiu po progresii ochorenia, ktorá zahŕňala atezolizumab ako skríženú liečbu (41 % všetkých pacientov), v porovnaní so 7,3 % pacientov v skupine s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou.

V exploratívnej analýze s dlhším následným sledovaním (medián: 24,1 mesiaca) sa medián OS pre obe skupiny v porovnaní s primárnou analýzou nezmenil, s HR = 0,82 (95 % IS: 0,67; 1,01).

Tabuľka 12: Súhrn účinnosti z IMpower130 v primárnej analýze (ITT-WT populácia)

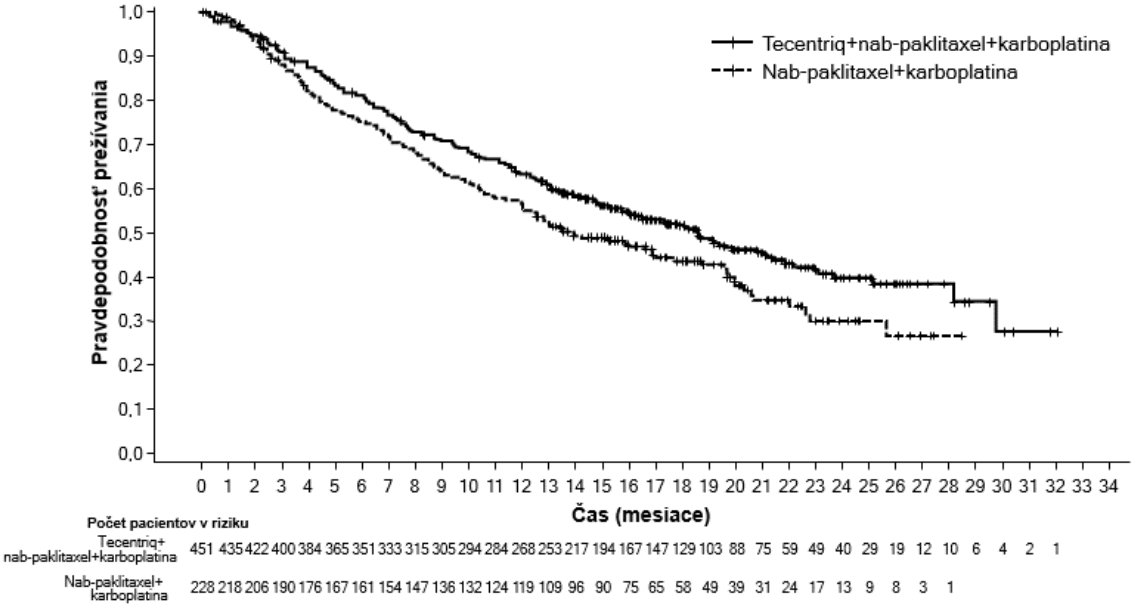
Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A atezolizumab+ nab-paklitaxel+ karboplatina**	**Skupina A Nab-paklitaxel+ karboplatina**
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS	n = 451	n = 228
počet úmrtí (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
medián času do udalostí (mesiace)	18,6	13,9
95 % IS	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-hodnota	0,033	
12-mesačné OS (%)	63	56
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 451	n = 228
počet udalostí (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	7,0	5,5
95 % IS	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-hodnota	< 0,0001	
12-mesačné OS (%)	29	14
Iné cieľové ukazovatele		
ORR (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim^	n = 447	n = 226
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 % IS	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DOR (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 220	n = 72
medián v mesiacoch	8,4	6,1
95 % IS	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

ǂ stratifikovaný podľa pohlavia a expresie PD-L1 na TC a IC

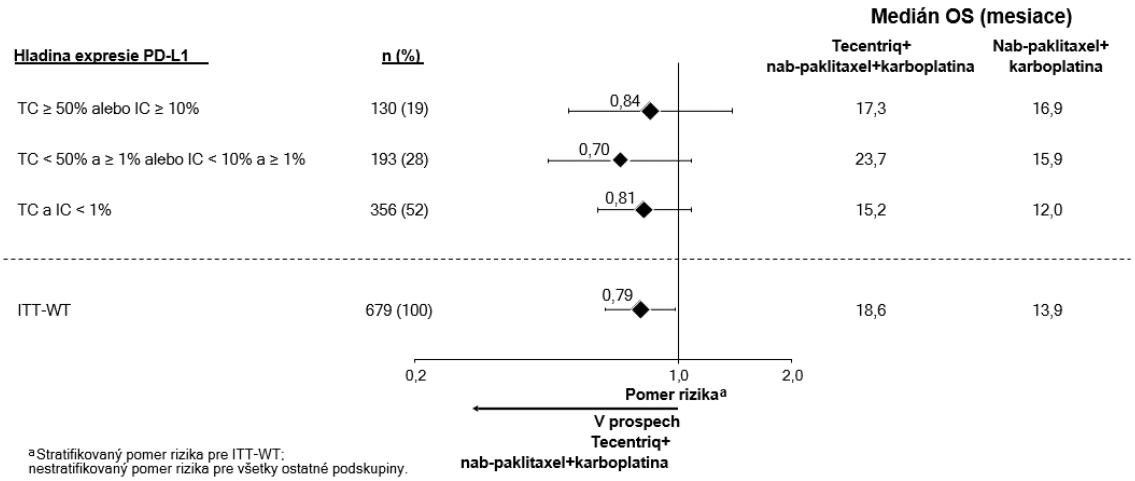
^ potvrdené ORR a DOR sú exploratívne cieľové ukazovatele

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu solídnych tumorov, verzia 1.1., IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie

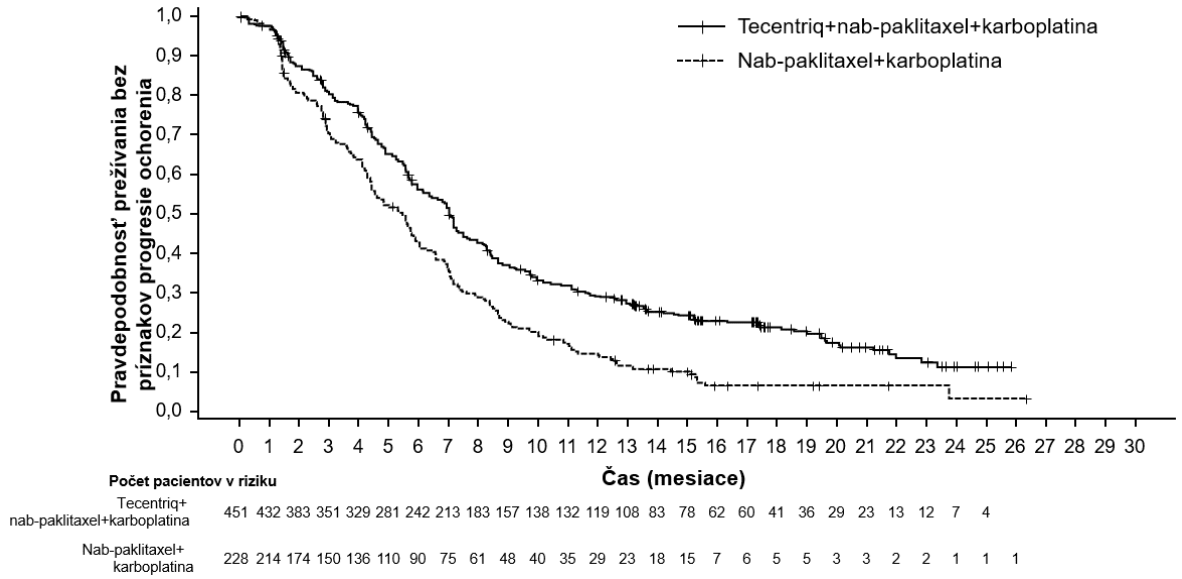
Graf 8: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMpower130)



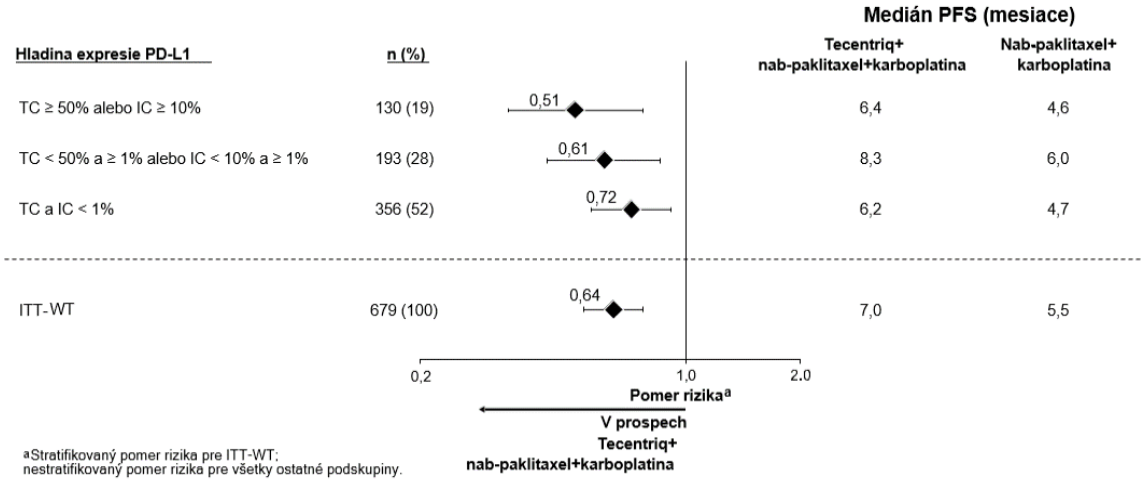
Graf 9: Stromový graf (forest plot) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 (IMpower130)



Graf 10: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia (IMpower130)



Graf 11: Stromový graf (forest plot) prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa expresie PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s metastatickým NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou

Otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy III, IMpower110, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu u pacientov s metastatickým NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou. Pacienti mali expresiu PD-L1 ≥ 1% TC (PD-L1 sfarbil ≥ 1 % nádorových buniek) alebo ≥ 1 % IC (PD-L1 sfarbil nádor infiltrujúce bunky pokrývajúce ≥ 1 % plochy nádoru), stanovenú testom VENTANA PD-L1 (SP142).

Celkovo 572 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo chemoterapie (skupina B). Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho, alebo do vzniku neprijateľnej toxicity. Chemoterapeutické režimy sú uvedené v tabuľke 13. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, výkonnostného stavu ECOG, histológie a podľa stavu expresie PD-L1 na TC a IC.

Tabuľka 13: Chemoterapeutické intravenózne liečebné režimy (IMpower110)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
B (neskvamózny NSCLC)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + pemetrexed[a] (500 mg/m²) ALEBO karboplatina[a](AUC 6) + pemetrexed[a] (500 mg/m²)	Pemetrexed[b,d] (500 mg/m²)
B (skvamózny NSCLC)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + gemcitabín[a,c] (1 250 mg/m²) ALEBO karboplatina[a] (AUC 5) + gemcitabín[a,c] (1 000 mg/m²)	Najlepšia podporná liečba[d]

[a] Cisplatina, karboplatina, pemetrexed a gemcitabín sa podávajú počas až 4 alebo 6 cyklov, alebo až do progresie ochorenia, alebo do neprijateľnej toxicity
[b] Pemetrexed sa podáva ako udržiavacia liečba každých 21 dní až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity
[c] Gemcitabín sa podáva v 1. a 8. deň každého cyklu
[d] Nebol povolený prechod z kontrolnej skupiny (chemoterapia na báze platiny) do skupiny s atezolizumabom (skupina A)

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou, pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou, pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % TC alebo ≥ 1 % IC, ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 554), boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64,5 roka (rozsah: 30 až 87) a 70 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (84 %) a Ázijci (14 %). Väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (87 %) a výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (36 %) alebo 1 (64 %). Celkovo 69 % pacientov malo neskvamózne ochorenie a 31 % pacientov malo skvamózne ochorenie. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC), ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 205), boli vo všeobecnosti reprezentívne pre širšiu skúmanú populáciu a medzi liečebnými skupinami boli dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo OS. V čase predbežnej analýzy OS sa u pacientov s vysokou expresiou PD-L1, ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 205), preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na podávanie atezolizumabu (skupina A) v porovnaní s chemoterapiou (skupina B) (HR 0,59, 95 % IS: 0,40; 0,89; medián OS 20,2 mesiaca vs 13,1 mesiaca), pričom p-hodnota (obojstranný test) bola 0,0106. Medián trvania sledovania prežívania u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 bol 15,7 mesiaca.

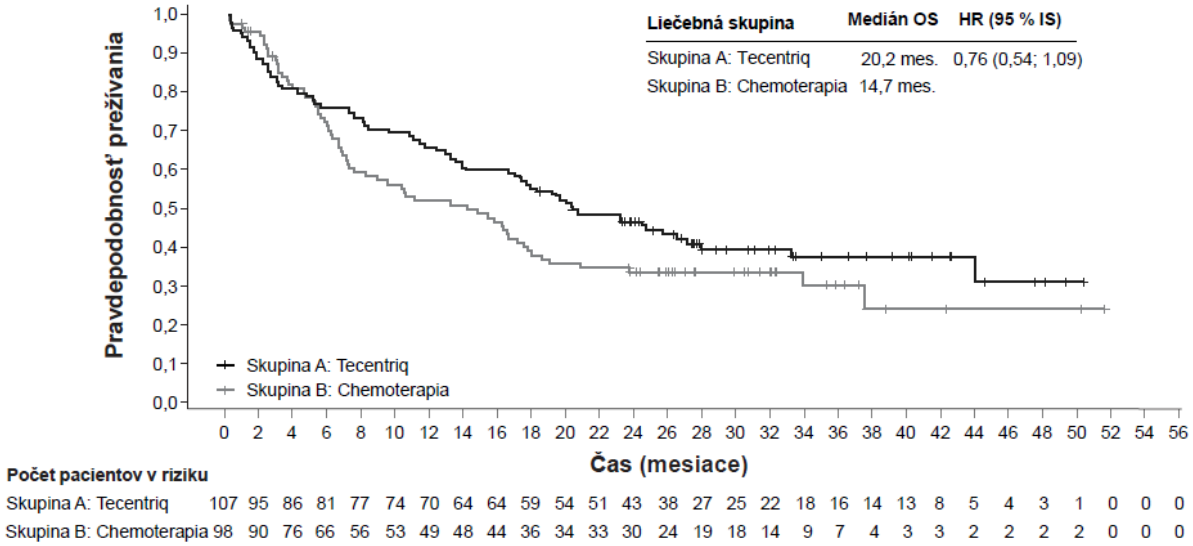
V exploratívnej analýze OS vykonanej po dlhšom sledovaní (medián: 31,3 mesiaca) týchto pacientov bol medián OS v skupine s atezolizumabom nezmenený v porovnaní s primárnou predbežnou analýzou OS (20,2 mesiaca) a v skupine s chemoterapiou bol na úrovni 14,7 mesiaca (HR 0,76, 95 % IS: 0,54; 1,09). Kľúčové výsledky exploratívnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 14. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 sú uvedené v grafe 12 a v grafe 13. V priebehu prvých 2,5 mesiaca sa úmrtie vyskytlo u vyššieho podielu pacientov v skupine s atezolizumaborm (16/107, 15,0 %) v porovnaní so skupinou s chemoterapiou (10/98, 10,2 %). Špecifický/-é faktor/-y súvisiaci/-e so včasnými úmrtiami sa nepodarilo identifikovať.

Tabuľka 14: Súhrn účinnosti u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)

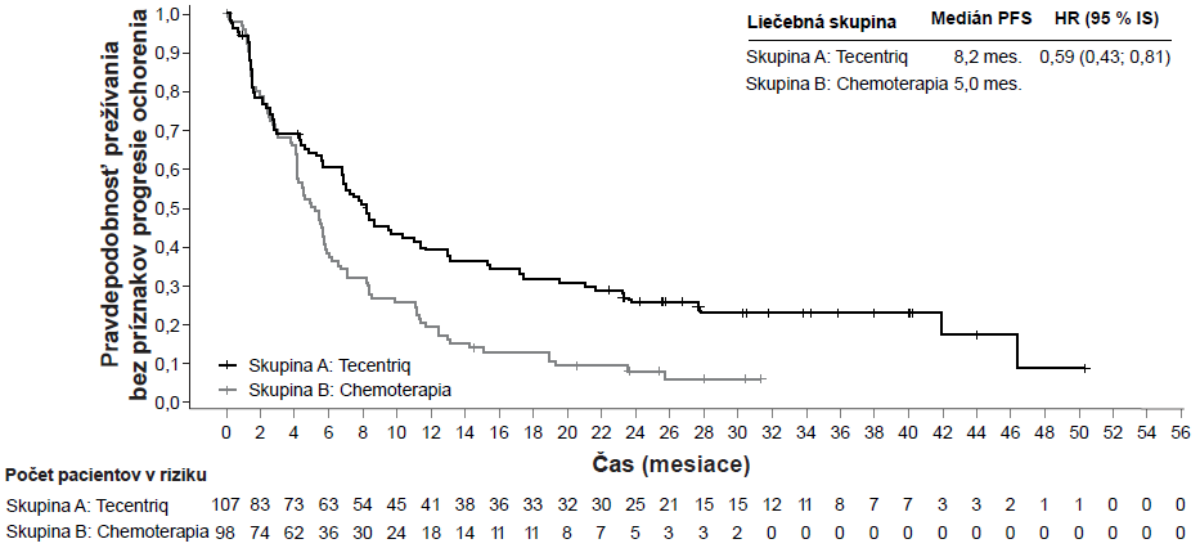
Cieľové ukazovatele účinnosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (chemoterapia)
Primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové prežívanie	n = 107	n = 98
Počet úmrtí (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	20,2	14,7
95 % IS	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-mesačné OS (%)	66,1	52,3
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 107	n = 98
Počet udalostí (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	8,2	5,0
95 % IS	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifikovaný pomer rizík‡ (95 % IS)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-mesačné PFS (%)	39,2	19,2
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 % IS	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Počet úplných odpovedí (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Počet čiastočných odpovedí (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Medián v mesiacoch	38,9	8,3
95 % IS	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Stratifikovaný podľa pohlavia a výkonnostného stavu ECOG (0 vs 1)
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť.

Graf 12: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Graf 13: Kaplanova--Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Pozorované zlepšenie OS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou bolo konzistentne preukázané naprieč podskupinami u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 vrátane pacientov s neskvamóznym NSCLC (pomer rizika [HR] 0,62, 95 % IS: 0,40; 0,96; medián OS 20,2 vs 10,5 mesiaca) aj pacientov so skvamóznym NSCLC (HR 0,56, 95 % IS: 0,23; 1,37; medián OS nebol dosiahnutý vs 15,3 mesiaca). Údaje týkajúce sa pacientov vo veku ≥ 75 rokov a pacientov, ktorí nikdy neboli fajčiarmi, sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o týchto podskupinách.

Štúdia IPSOS (MO29872): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s predtým neliečeným lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny

Otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III, MO29872 (IPSOS), sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapeutickým režimom s jedným liečivom (vinorelbín alebo gemcitabín podľa rozhodnutia skúšajúceho) u predtým neliečených pacientov s pokročilým alebo recidivujúcim (štádium IIIB [podľa 7. vydania AJCC], ochorenie nekorigovateľné multimodálnou liečbou) alebo metastatickým (štádium IV) NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny.

Nasledujúce výberové kritériá definujú pacientov, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny, ktorí sú zaradení do terapeutickej indikácie: pacienti vo veku > 80 rokov, alebo s výkonnostným stavom ECOG 3, alebo pacienti s ECOG PS 2 v kombinácii s významnými komorbiditami, alebo starší vek (≥ 70 rokov) v kombinácii s významnými komorbiditami. Významné komorbidity sa týkajú porúch srdca alebo srdcovej činnosti, porúch nervového systému, psychických porúch, porúch ciev, porúch obličiek, porúch metabolizmu a výživy alebo pľúcnych porúch, ktoré kontraindikujú liečbu na báze platiny, na základe hodnotenia ošetrujúcim lekárom.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti mladší ako 70 rokov, ktorí mali ECOG PS 0 alebo 1; pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky alebo systémové imunosupresívne lieky počas 4 týždňov pred randomizáciou. Zo štúdie boli vylúčení aj pacienti s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK. Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo chemoterapie (skupina B). Atezolizumab sa podával vo fixnej dávke 1 200 mg formou intravenóznej infúzie každé 3 týždne. Chemoterapeutické režimy sú opísané v tabuľke 15. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia podľa RECIST v. 1.1 alebo do vzniku neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie (skvamózny/neskvamózny), expresie PD-L1 (stav expresie PD-L1 podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 alebo IC3 vs TC0/1/2 a IC0/1/2 vs neznámy) a metastáz v mozgu (áno/nie).

Tabuľka 15: Liečebné režimy (IPSOS)

Liečebný režim	
A	Atezolizumab 1 200 mg podaných i.v. infúziou v 1. deň každého 21-dňového cyklu.
B	Vinorelbín: 25 - 30 mg/m^2 podaných i.v. infúziou alebo 60 - 80 mg/m^2 podaných perorálne v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu, alebo v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu, alebo podávaných raz za týždeň, alebo gemcitabín: 1 000 - 1 250 mg/m^2 podaných i.v. infúziou v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu, alebo v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 453 pacientov (ITT populácia). Populáciu pacientov tvorili prevažne belosi (65,8 %) a muži (72,4 %). Medián veku pacientov bol 75 rokov a 72,8 % pacientov bolo vo veku 70 rokov alebo starší. Podiel pacientov s ECOG PS 0, 1, 2 a 3 bol 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % a 7,5 % v uvedenom poradí. Celkovo 13,7 % pacientov malo ochorenie v štádiu IIIB nekorigovateľné multimodálnou liečbou a 86,3 % pacientov malo ochorenie v štádiu IV. Percento pacientov, u ktorých bola v nádore expresia PD-L1 < 1 % TC, 1 - 49 % TC a ≥ 50 % TC, meraná testom VENTANA PD-L1 (SP263), bolo 46,8 %, 28,7 % a 16,6 % v uvedenom poradí, kým 7,9 % pacientov malo neznámy stav expresie PD-L1.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo celkové prežívanie (OS). V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania sledovania 41,0 mesiacov. Výsledky účinnosti sú prezentované v tabuľke 16 a grafe 14.

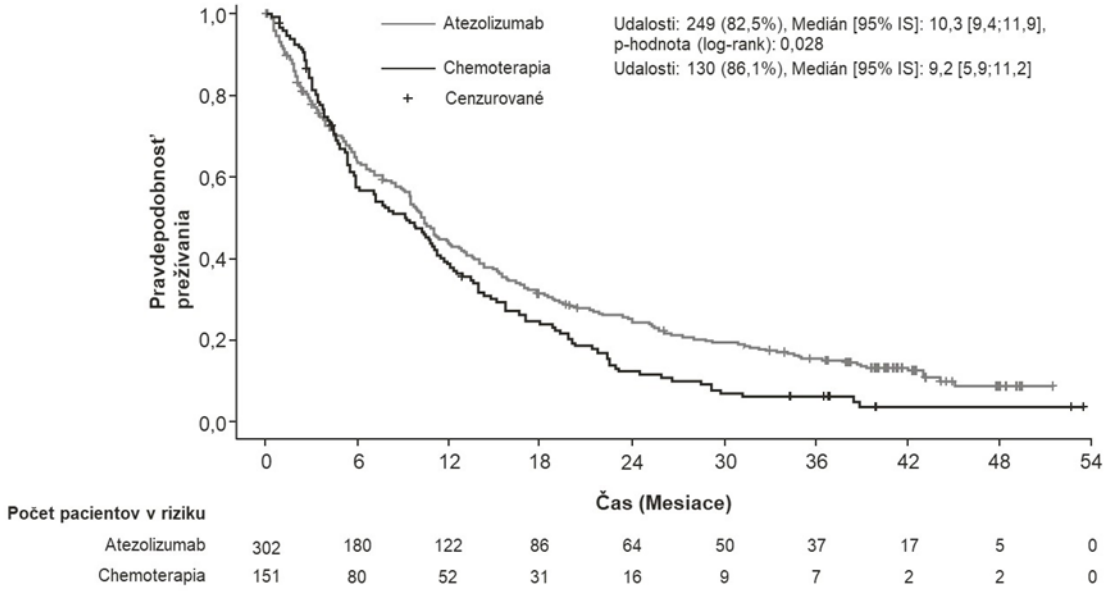
Tabuľka 16: Súhrn účinnosti u pacientov s NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny (IPSOS)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Atezolizumab (N = 302)	Chemoterapia (N = 151)
Primárny cieľový ukazovateľ		
OS		
Počet udalostí (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Medián času do udalostí (mesiace) (95 % IS)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	p = 0,028	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim		
Počet udalostí (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Medián trvania PFS (mesiace) (95 % IS)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST 1.1)		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

ǂ Odhadovaný pomer rizika a 95 % IS získané z Coxovho modelu s liečebnou skupinou ako kovariantom. Pre stratifikovanú analýzu sa ako stratifikačné faktory pridali histologický podtyp, stav PD-L1 IHC a mozgové metastázy (áno/nie).

Graf 14: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny (IPSOS)



Liečba druhej línie NSCLC

OAK (GO28915): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrické, medzinárodné, otvorené, randomizované klinické skúšanie fázy III, OAK, sa uskutočnilo na posúdenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nastala progresia ochorenia počas liečebného režimu na báze platiny alebo po ňom. Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, aktívnymi alebo od kortikosteroidov závislými metastázami v mozgu a pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred zaradením do štúdie, a pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 36 týždňov a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa posudzovali prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC).

Celkovo bolo do štúdie zaradených 1 225 pacientov a podľa plánu analýzy bolo prvých 850 pacientov zaradených do primárnej analýzy účinnosti. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa stavu expresie PD-L1 na IC, podľa počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a podľa histológie. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie atezolizumabu alebo docetaxelu.

Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg intravenóznou infúziou každé 3 týždne. Zníženie dávky nebolo povolené. Pacienti sa liečili až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho. Docetaxel bol podávaný v dávke 75 mg/m^2 intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia. U všetkých liečených pacientov bol medián trvania liečby 2,1 mesiaca v ramene s docetaxelom a 3,4 mesiaca v ramene s atezolizumabom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie primárne analyzovanej populácie boli medzi liečebnými ramenami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 85), a 61 % pacientov boli muži. Väčšina pacientov boli belosi (70 %). Približne tri štvrtiny pacientov mali histologicky potvrdené neskvamózne ochorenie (74 %), 10 % pacientov malo známu mutáciu EGFR, 0,2 % pacientov malo známu prestavbu génu ALK, 10 % pacientov malo CNS metastázy na začiatku liečby a väčšina pacientov v súčasnosti alebo v minulosti fajčila (82 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (37 %) alebo 1 (63 %). 75 % pacientov dostávalo len jeden predchádzajúci liečebný režim na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Kľúčové výsledky tejto štúdie s mediánom následného sledovania prežívania 21 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 17. Kaplanova-Meierova krivka pre OS v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT) sú zobrazené v grafe 15. Graf 16 predstavuje zhrnutie výsledkov OS v populácii ITT a v podskupinách PD-L1, a zobrazuje OS ako prínos liečby atezolizumabom vo všetkých podskupinách vrátane pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabuľka 17: Súhrn účinnosti primárne analyzovanej populácie (všetci pacienti)* (OAK)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	13,8	9,6
95 % IS	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12-mesačné OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-mesačné OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)		
Počet úmrtí (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	2,8	4,0
95 % IS	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)		
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % IS	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 58	n = 57
Medián v mesiacoch	16,3	6,2
95 % IS	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; NE = nemožno odhadnúť; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu solídnych tumorov, verzia 1.1.

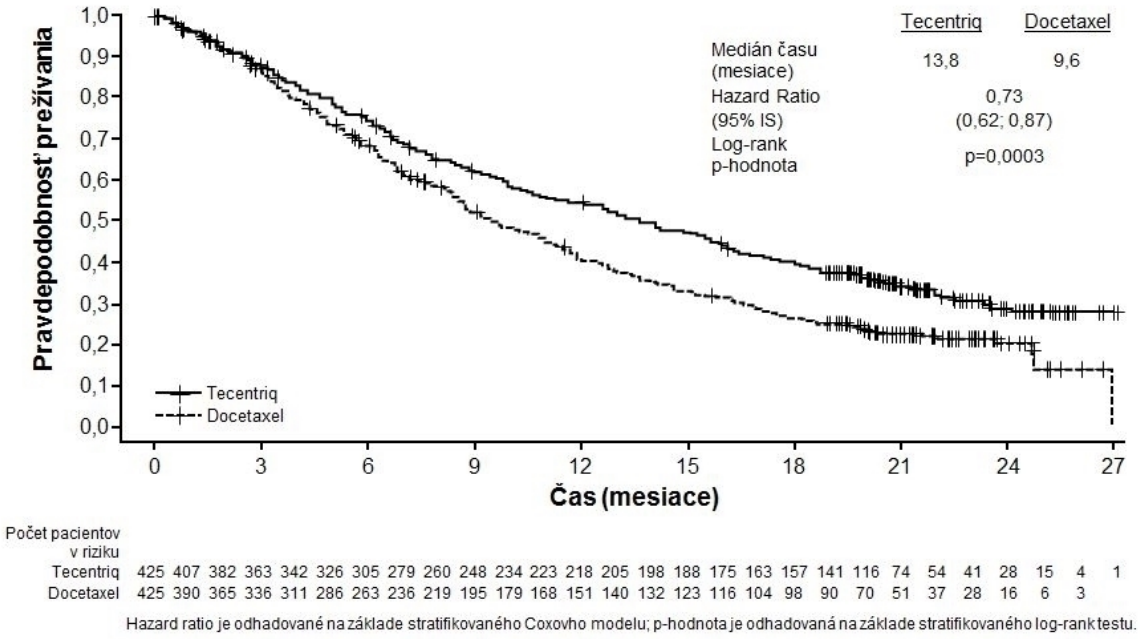
*primárne analyzovaná populácia pozostáva z prvých 850 randomizovaných pacientov

‡ stratifikovaný podľa expresie PD-L1 v nádor infiltrujúcich imunitných bunkách, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie

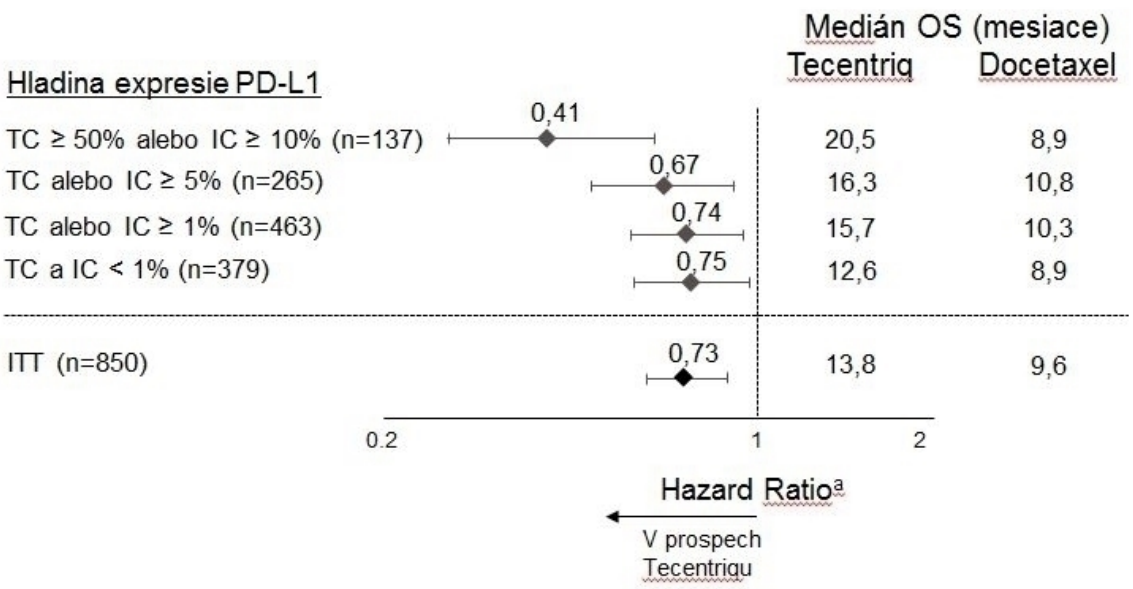
** na základe stratifikovaného *log-rank* testu

*** na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Graf 15: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v primárne analyzovanej populácii (všetci pacienti) (OAK)



Graf 16: Stromový graf (forest plot) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 v primárne analyzovanej populácii (OAK)



[a]Stratifikované HR pre ITT a TC alebo IC ≥ 1 %. Nestratifikované HR pre ďalšie exploratívne podskupiny.

Zlepšenie OS bolo pozorované v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom, u pacientov s neskvamóznym NSCLC (pomer rizika [HR] 0,73; 95 % IS: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 vs. 11,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí), ako aj u pacientov so skvamóznym NSCLC (HR 0,73; 95 % IS: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 voči 7,7 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Pozorované zlepšenie OS bolo konštante preukázané vo všetkých podskupinách pacientov vrátane pacientov s metastázami v mozgu na začiatku liečby (HR 0,54; 95 % IS: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 voči 11,9 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí) ako aj u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (HR 0,71; 95 % IS: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 voči 12,6 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí). U pacientov s mutáciami EGFR sa však nepozorovalo zlepšenie v OS v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom (HR 1,24; 95 % IS: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 voči 16,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Predĺženie času do zhoršenia bolestí na hrudníku, hlásený pacientmi a stanovený podľa kritérií EORTC QLQ-LC13 bol pozorovaný pri atezolizumabe, v porovnaní s docetaxelom (HR 0,71; 95 % IS: 0,49; 1,05; medián nebol dosiahnutý v žiadnej skupine). Čas do zhoršenia ostatných príznakov pľúcneho karcinómu (t. j. kašeľ, dyspnoe a bolestí v ramene/ruke), stanovený podľa EORTC QLQ-LC13, bol podobný v skupinách s atezolizumabom a docetaxelom. Tieto výsledky majú byť interpretované s opatrnosťou z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie.

POPLAR (GO28753): Randomizované skúšanie fázy II u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená, kontrolovaná štúdia fázy II, POPLAR, bola vykonaná u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s progresiou ochorenia počas alebo po ukončení liečebného režimu na báze platiny, bez ohľadu na stav expresie PD-L1. Primárnym sledovaným ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Celkovo 287 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo atezolizumab (1 200 mg podávaných intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty liečebného prínosu) alebo docetaxel (75 mg/m^2 podávaných intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu expresie PD-L1 v IC, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie. Aktualizovaná analýza s celkovým počtom 200 pozorovaných úmrtí a mediánom sledovania prežívania 22 mesiacov preukázala medián OS 12,6 mesiaca u pacientov liečených atezolizumabom voči 9,7 mesiaca u pacientov liečených docetaxelom (HR 0,69; 95 % IS: 0,52; 0,92). ORR bola 15,3 % voči 14,7 % a medián DOR bol 18,6 mesiaca voči 7,2 mesiaca v prípade atezolizumabu voči docetaxelu, v uvedenom poradí.

Malobunkový karcinóm pľúc

IMpower133 (GO30081): Randomizované klinické skúšanie fázy I/III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s karboplatinou a etopozidom pacientom so SCLC v extenzívnom štádiu, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy I/III, IMpower133, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s karboplatinou a etopozidom u pacientov s ES-SCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS; pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunosupresívne lieky počas 1 týždňa pred randomizáciou. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov. U pacientov, ktorí splnili stanovené kritériá a ktorí súhlasili s liečbou aj po progresii ochorenia, sa nádor hodnotil každých 6 týždňov až do ukončenia liečby.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 403 pacientov, ktorí boli randomizovaní (1:1) na podávanie jedného z liečebných režimov popísaných v tabuľke 18. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa pohlavia, výkonnostného stavu podľa ECOG a podľa prítomnosti metastáz v mozgu.

Tabuľka 18: Intravenózne liečebné režimy (IMpower133)

Liečebný režim	Indukčná liečba (štyri 21-dňové cykly)	Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)
A	atezolizumab (1 200 mg)[a] + karboplatina (AUC 5)[b] + etopozid (100 mg/m^2)[b,c]	atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	placebo + karboplatina (AUC 5)[b] + etopozid (100 mg/m^2)[b,c]	placebo

[a]Atezolizumab sa podával až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho
[b]Karboplatina a etopozid sa podávali počas až 4 cyklov, alebo až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé
[c]Etopozid sa podával v 1., 2. a 3. deň každého cyklu.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 26 až 90 rokov) a 10 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu pacientov tvorili muži (65 %), belosi (80 %) a 9 % pacientov malo metastázy v mozgu a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (97 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (35 %) alebo 1 (65 %).

V čase primárnej analýzy bol medián následného sledovania prežívania pacientov 13,9 mesiaca. Pri atezolizumabe v kombinácii s karboplatinou a etopozidom sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s kontrolnou skupinou (HR 0,70; 95 % IS: 0,54; 0,91; medián OS 12,3 mesiaca vs. 10,3 mesiaca). Vo finálnej exploratívnej analýze OS s dlhším následným sledovaním (medián: 22,9 mesiaca) sa medián OS pre obe skupiny nezmenil v porovnaní s priebežnou primárnou analýzou OS. Výsledky PFS, ORR a DOR z primárnej analýzy, ako aj z finálnej exploratívnej analýzy OS, sú zhrnuté v tabuľke 19. Kaplanova-Meierova krivka OS je zobrazená v grafe 17 a Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená v grafe 18. Údaje o pacientoch s metastázami v mozgu sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Tabuľka 19: Súhrn údajov o účinnosti (IMpower133)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	**Skupina A** (atezolizumab + karboplatina + etopozid)	**Skupina B** (placebo + karboplatina + etopozid)
Kombinované primárne cieľové ukazovatele		
Analýza OS*	n = 201	n = 202
počet úmrtí (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
median času do udalostí (mesiace)	12,3	10,3
95 % IS	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-hodnota	0,0154***	
12-mesačné OS (%)	51,9	39,0
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 201	n = 202
počet udalostí (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
medián trvania PFS (mesiace)	5,2	4,3
95 % IS	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-hodnota	0,0170	
6-mesačné PFS (%)	30,9	22,4
12-mesačné PFS (%)	12,6	5,4
Iné cieľové ukazovatele		
ORR (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim**^	n = 201	n = 202
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % IS	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
DOR (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim**^	n = 121	n = 130
medián v mesiacoch	4,2	3,9
95 % IS	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie.

‡ stratifikovaný podľa pohlavia a výkonnostného stavu podľa ECOG.

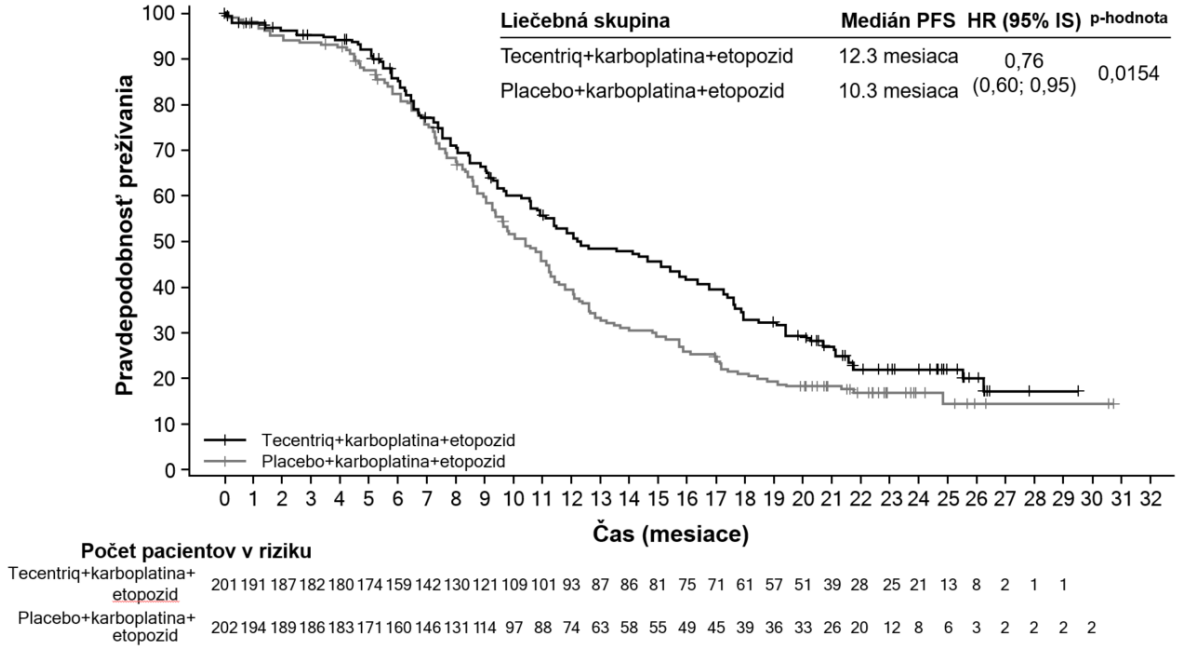
* Finálna exploratívna analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 24. januáru 2019

** Analýzy PFS, ORR a DOR v čase uzávierky klinických údajov k 24. aprílu 2018

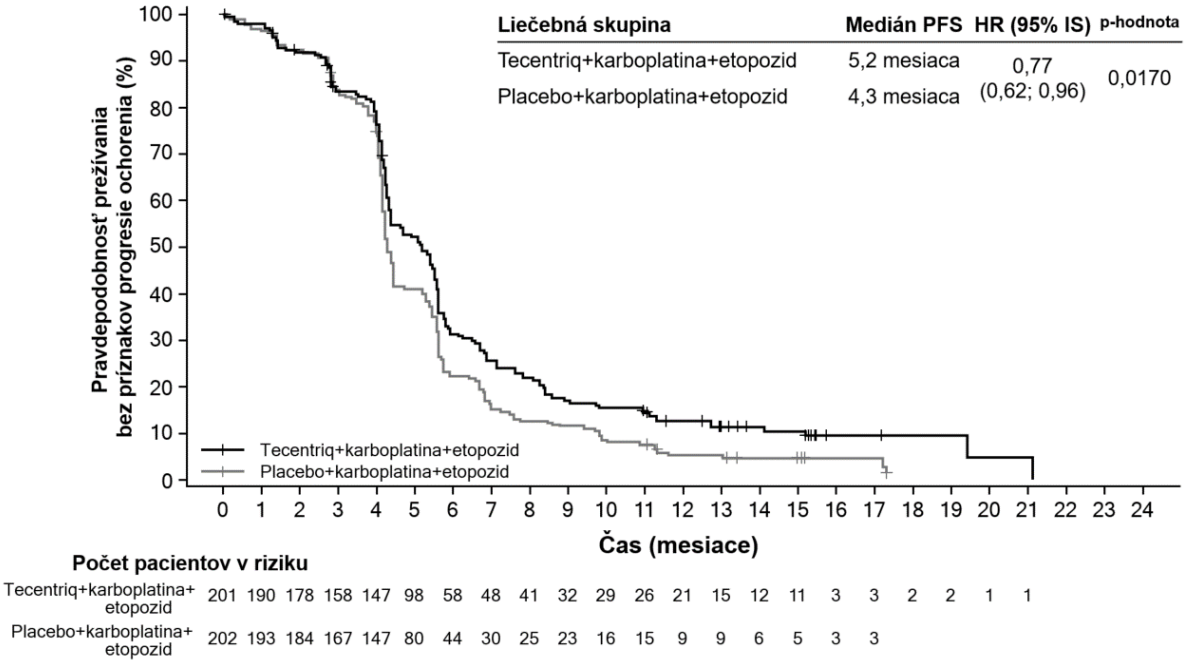
*** Len pre opisné účely.

^ potvrdené ORR a DOR sú exploratívne cieľové ukazovatele

Graf 17: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMpower133)



Graf 18: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia (IMpower133)



Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka

IMpassion130 (WO29522): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC predtým neliečených na metastatické ochorenie

Dvojito zaslepená, dvojskupinová, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy III IMpassion130 na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom sa uskutočnila u pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie. Pacienti museli byť spôsobilí na monoterapiu taxánom (t. j. neprítomnosť rýchlej klinickej progresie, život ohrozujúcich viscerálnych metastáz alebo potreby pre rýchle zvládnutie príznakov a/alebo ochorenia) a boli vylúčení, ak dostali predtým chemoterapiu v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime v priebehu posledných 12 mesiacov, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze, ak dostali živú, oslabenú vakcínu v priebehu 4 týždňov pred zaradením do štúdie, ak im boli podávané systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov pred zaradením do štúdie alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie; ak mali neliečené, symptomatické alebo od kortikosteroidov závislé metastázy v mozgu. Nádor sa hodnotil každých 8 týždňov (± 1 týždeň) počas prvých 12 mesiacov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 12 týždňov (± 1 týždeň).

Celkovo 902 pacientov bolo zaradených a stratifikovaných podľa prítomnosti metastáz v pečeni, predchádzajúcej liečby taxánom a stavu expresie PD-L1 v nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) (PD-L1 obsahujúce nádor infiltrujúce imunitné bunky [IC] < 1 % plochy nádoru vs. ≥ 1 % plochy nádoru) hodnotené testom VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienti boli randomizovaní, aby dostávali atezolizumab 840 mg alebo placebo formou intravenóznej infúzie v 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu, plus nab-paklitaxel (100 mg/m^2) podávaný intravenóznou infúziou v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti boli liečení až do rádiografickej progresie ochorenia podľa RECIST v. 1.1 alebo neprijateľnej toxicity. Keď sa liečba nab-paklitaxelom ukončila z dôvodu neprijateľnej toxicity, liečba atezolizumabom mohla pokračovať. Medián počtu liečebných cyklov bol 7 pre atezolizumab a 6 pre nab-paklitaxel v každej liečebnej skupine.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby boli medzi liečebnými skupinami populácie dobre vyvážené. Väčšina pacientov boli ženy (99,6 %), 67,5 % boli belosi a 17,8 % boli ázijskí pacienti. Medián veku bol 55 rokov (rozsah: 20 – 86 rokov). Výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (58,4 %) alebo 1 (41,3 %). Celkovo malo 41 % zaradených pacientov expresiu PD-L1 ≥ 1 %, 27 % malo metastázy v pečeni a 7 % malo asymptomatické metastázy v mozgu na začiatku liečby. Približne polovica pacientov dostávala taxán (51 %) alebo antracyklín (54 %) v (neo)adjuvantnom režime. Demografia pacientov a nádorové ochorenie na začiatku liečby u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % boli vo všeobecnosti reprezentatívne pre širšiu populáciu štúdie.

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali skúšajúcim hodnotené prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) v ITT populácii (intention to treat, t. j. všetci zaradení pacienti) a u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % podľa RECIST v. 1.1, ako aj celkové prežívanie (OS) v ITT populácii a u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1%. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DOR) podľa RECIST v. 1.1.

Výsledky PFS, ORR a DOR z IMpassion130 pre pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % v čase finálnej analýzy PFS s mediánom následného sledovania prežívania 13 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 20 s Kaplanovými-Meierovými krivkami pre PFS v grafe 19. Pacienti s expresiou PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšenie PFS, keď bol atezolizumab pridaný k nab-paklitaxelu (HR 0,94; 95 % IS: 0,78; 1,13).

Konečná analýza OS bola vykonaná u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % s mediánom sledovania 19,12 mesiaca. Výsledky OS sú uvedené v tabuľke 20 a Kaplanove-Meierove krivky v grafe 20. Pacienti s expresiou PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšenie OS, keď bol atezolizumab pridaný k nab-paklitaxelu (HR 1,02, 95 % IS: 0,84; 1,24).

Exploratívne analýzy podskupín sa uskutočnili u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %, skúmaním predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečby, mutácií BRCA1/2 a asymptomatických metastáz v mozgu na začiatku liečby.

U pacientov, ktorí absolvovali predchádzajúcu (neo)adjuvantnú liečbu (n = 242), bol pomer rizika pre primárne (konečné) PFS 0,79 a pre konečné OS 0,77, zatiaľ čo u pacientov, ktorí nedostali predchádzajúcu (neo)adjuvantnú liečbu (n = 127) bol pomer rizika pre primárne (konečné) PFS 0,44 a pre konečné OS 0,54.

V štúdii IMpassion130 zo 614 testovaných pacientov malo 89 (15 %) patogénne mutácie BRCA1/2. Z podskupiny s PD-L1+/BRCA1/2 mutáciami dostalo 19 pacientov atezolizumab plus nab-paklitaxel a 26 placebo plus nab-paklitaxel. Na základe výsledkov exploratívnej analýzy a malej veľkosti vzorky sa nezdá, že by prítomnosť mutácie BRCA1/2 ovplyvnila klinický prínos PFS atezolizumabu a nab-paklitaxelu.

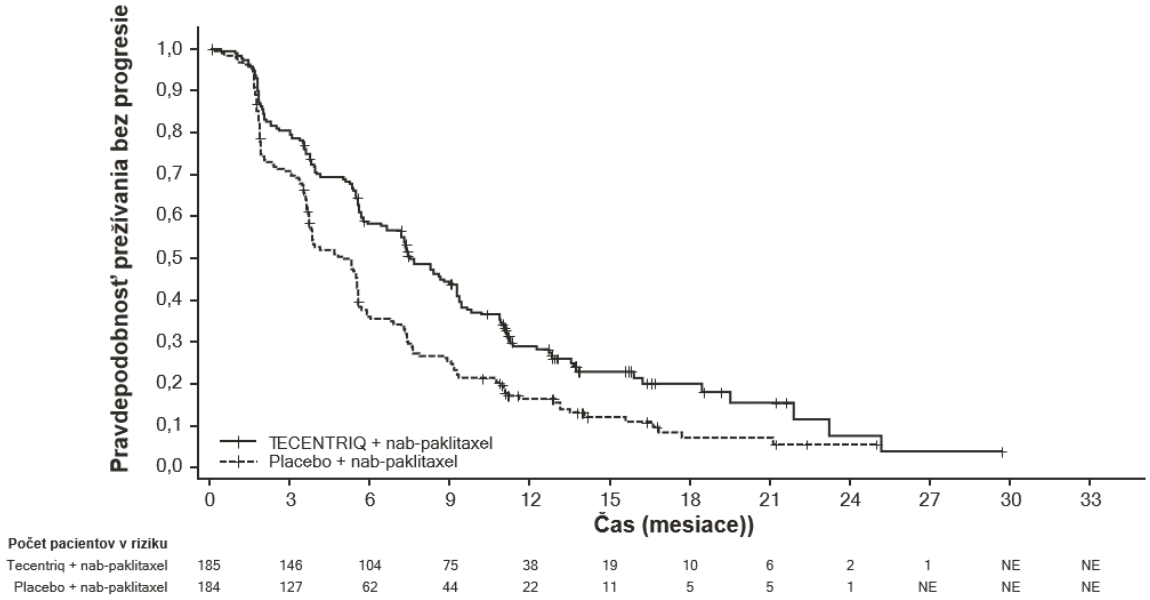
U pacientov s asymptomatickými metastázami v mozgu na začiatku liečby nebol dôkaz o účinnosti, hoci počet liečených pacientov bol malý; medián PFS bol 2,2 mesiaca v skupine atezolizumab plus nab-paklitaxel (n = 15) v porovnaní s 5,6 mesiaca v skupine s placebom plus nab-paklitaxelom (n = 11) (HR 1,40; 95 % IS: 0,57; 3,44).

Tabuľka 20: Súhrn účinnosti u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

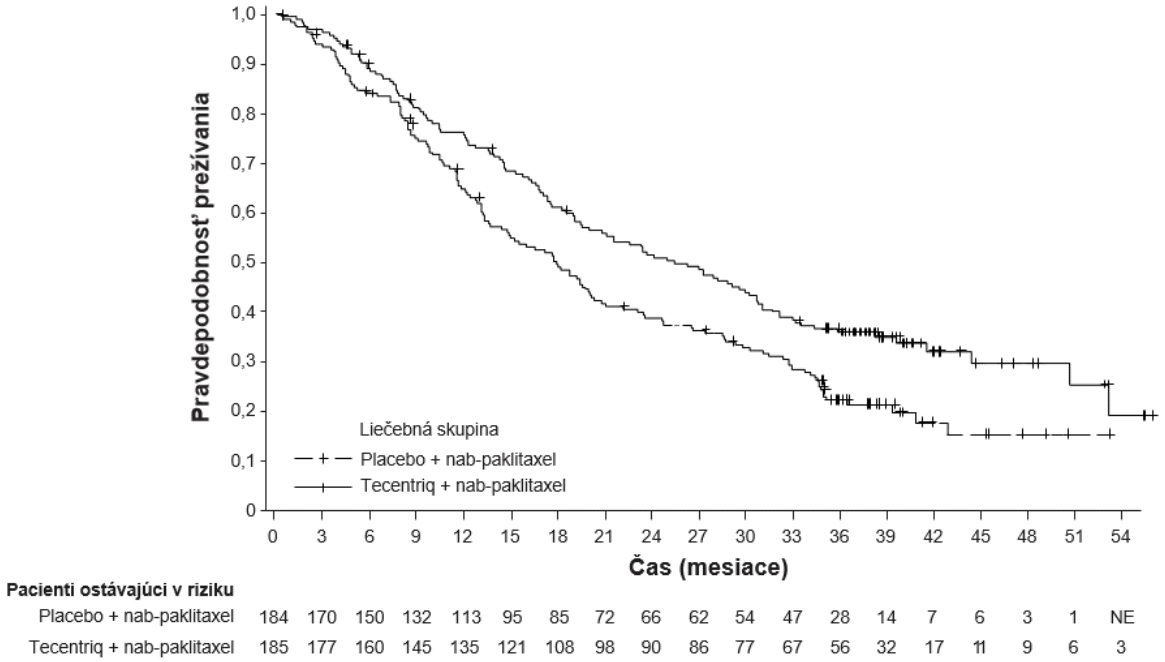
Cieľový ukazovateľ účinnosti	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Placebo + nab-paklitaxel
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti	n = 185	n = 184
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1) – Primárna analýza[3]		
Počet udalostí (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	7,5	5,0
95 % IS	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-hodnota[1]	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	29,1	16,4
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1) – Aktualizovaná exploratívna analýza[4]		
Počet udalostí (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	7,5	5,3
95 % IS	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-hodnota[1]	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
Počet úmrtí (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	25,4	17,9
95 % IS	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,67 (0,53; 0,86)	
Sekundárny a exploratívny cieľový ukazovateľ		
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)[3]	n = 185	n = 183
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 % IS	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Počet úplných odpovedí (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Počet čiastočných (neúplných) odpovedí (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Počet stabilizovaných ochorení (%)	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
DOR hodnotené skúšajúcim[3]	n = 109	n = 78
Medián v mesiacoch	8,5	5,5
95 % IS	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

[1] Na základe stratifikovaného log-rank testu
[2] Porovnania OS medzi liečebnými skupinami u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % neboli formálne testované podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz.
[3] Konečná analýza pre PFS, ORR, DOR a prvá predbežná analýza OS k 17. aprílu 2018.
[4] Exploratívna analýza PFS k 2. januáru 2019.
[5] Konečná analýza pre OS k 14. aprílu 2020.
‡ Stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pečeni a podľa predchádzajúcej liečby taxánom
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1, IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede, DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť

Graf 19: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Graf 20: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Čas do zhoršenia (trvalý pokles ≥ 10 bodov oproti východiskovému skóre) pacientmi hláseného celkového zdravotného stavu/kvality života súvisiacej so zdravím, merané pomocou EORTC QLQ-C30, bol podobný v každej liečenej skupine, čo svedčí o tom, že všetci pacienti si zachovali svoju východiskovú hodnotu HRQoL počas porovnateľného časového obdobia.

Hepatocelulárny karcinóm

IMbrave150 (YO40245): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s bevacizumabom u pacientov s neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu

Randomizovaná, multicentrická, medzinárodná, otvorená štúdia fázy III, IMbrave150, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým a/alebo neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu. Celkovo bolo 501 pacientov randomizovaných (2:1) na podávanie buď atezolizumabu (1 200 mg) a bevacizumabu v dávke 15 mg/kg bw, podávanými intravenóznou infúziou každé 3 týždne, alebo sorafenibu v dávke 400 mg podávanej perorálne dvakrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografického regiónu, makroskopickej cievnej invázie a/alebo mimopečeňového rozšírenia nádoru, hladiny α-fetoproteínu (AFP) a výkonnostného stavu podľa ECOG pred začiatkom liečby. Pacienti v obidvoch liečebných skupinách dostávali liečbu až do straty liečebného prínosu alebo do neakceptovateľnej toxicity. U pacientov sa mohlo ukončiť podávanie buď atezolizumabu, alebo bevacizumabu (napr. z dôvodu nežiaducich udalostí) a pokračovať liečbou iba jedným z týchto liečiv až do straty liečebného prínosu alebo do neakceptovateľnej toxicity súvisiacej s jedným liečivom.

Do štúdie boli zaradení dospelí, ktorých ochorenie nebolo korigovateľné chirurgickou a/alebo lokoregionálnou liečbou alebo ktoré po takejto liečbe progredovalo, ktorí boli v triede A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, s ECOG 0/1 a ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu. Krvácanie (vrátane smrteľných prípadov) je známou nežiaducou reakciou súvisiacou s bevacizumabom a krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu je častou a život ohrozujúcou komplikáciou u pacientov s HCC. Z tohto dôvodu sa u pacientov musela vyhodnotiť prítomnosť varixov v priebehu 6 mesiacov pred začiatkom liečby a pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak sa u nich vyskytlo krvácanie z varixov v priebehu 6 mesiacov pred začiatkom liečby, ak mali neliečené alebo úplne nevyliečené varixy s krvácaním alebo vysoké riziko krvácania. Pacienti s aktívnou hepatitídou B museli mať HBV DNA < 500 IU/ml v priebehu 28 dní pred začiatkom skúšanej liečby a museli dostávať štandardnú liečbu HBV počas minimálne 14 dní pred zaradením do štúdie a počas celého trvania štúdie.

Vylúčení boli aj pacienti, ktorí mali stredne ťažký alebo ťažký ascites; pacienti s pečeňovou encefalopatiou v anamnéze; pacienti s potvrdeným fibrolamelárnym HCC; pacienti so sarkomatoidným HCC; pacienti so zmiešaným (kombinovaným) cholangiokarcinómom a HCC; pacienti s aktívnou súbežnou infekciou HBV a HCV; pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí mali neliečené metastázy v mozgu alebo metastázy v mozgu závislé od liečby kortikosteroidmi. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 54 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 26 až 88 rokov) a 83 % bolo mužov. Väčšinu pacientov tvorili Ázijci (57 %) a belosi (35 %). 40 % pacientov bolo z Ázie (okrem Japonska), kým 60 % pacientov bolo z krajín zvyšku sveta. Približne u 75 % pacientov bola prítomná makroskopická cievna invázia a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru a 37 % pacientov malo hladinu AFP ≥ 400 ng/ml pred začiatkom liečby. Výkonnostný stav podľa ECOG pred začiatkom liečby bol 0 (62 %) alebo 1 (38 %). Hlavné rizikové faktory vzniku HCC boli infekcia vírusom hepatitídy B u 48 % pacientov, infekcia vírusom hepatitídy C u 22 % pacientov a ochorenie nevírusového pôvodu u 31 % pacientov. HCC bol kategorizovaný ako BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) štádium C u 82 % pacientov, štádium B u 16 % pacientov a štádium A u 3 % pacientov.

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS a PFS hodnotené IRF podľa RECIST v. 1.1. V čase primárnej analýzy bol medián následného sledovania prežívania pacientov 8,6 mesiaca. Údaje preukázali štatisticky významné zlepšenie OS a PFS hodnoteného IRF podľa RECIST v. 1.1 pri atezolizumabe + bevacizumabe v porovnaní so sorafenibom. Štatisticky významné zlepšenie sa pozorovalo aj v miere potvrdenej objektívnej odpovede (ORR) hodnotenej IRF podľa RECIST v. 1.1 a v HCC hodnotenom podľa modifikovaných kritérií RECIST (HCC mRECIST). Kľúčové výsledky účinnosti z primárnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 21.

Vykonala sa deskriptívna aktualizovaná analýza účinnosti s mediánom času následného sledovania prežívania 15,6 mesiaca. Medián OS bol 19,2 mesiaca (95 % IS: 17,0; 23,7) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom verzus 13,4 mesiaca (95 % IS: 11,4; 16,9) v skupine so sorafenibom s HR 0,66 (95 % IS: 0,52; 0,85). Medián PFS hodnotého IRF podľa RECIST v. 1.1 bol 6,9 mesiaca (95 % IS: 5,8; 8,6) v skupine s atezolizumabom a bevacizumabom verzus 4,3 mesiaca (95 % IS: 4,0; 5,6) v skupine so sorafenibom s HR 0,65 (95 % IS: 0,53; 0,81).

ORR hodnotená IRF podľa RECIST v. 1.1 bola 29,8 % (95 % IS: 24,8; 35,0) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom a 11,3 % (95 % IS: 6,9; 17,3) v skupine so sorafenibom. Medián trvania odpovede (DOR) hodnotený IRF podľa RECIST v. 1.1 u pacientov s potvrdenou odpoveďou bol 18,1 mesiaca (95 % IS: 14,6; NE) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom v porovnaní so 14,9 mesiaca (95 % IS: 4,9; 17,0) v skupine so sorafenibom.

Kaplanova-Meierova krivka OS (aktualizovaná analýza) je zobrazená v grafe 21 a Kaplanova-Meierova krivka PFS (primárna analýza) je zobrazená v grafe 22.

Tabuľka 21: Súhrn údajov o účinnosti (IMbrave150 Primárna Analýza)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	**Atezolizumab + Bevacizumab**		**Sorafenib**
OS	n = 336		n = 165
počet úmrtí (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)
medián času do udalosti (mesiace)	NE		13,2
95 % IS	(NE; NE)		(10,4; NE)
stratifikovaný pomer rizík‡ (95 % IS)		0,58 (0,42; 0,79)	
p-hodnota[1]		0,0006	
6-mesačné OS (%)	84,8 %		72,3 %
PFS hodnotené IRF, RECIST 1.1	n = 336		n = 165
počet udalostí (%)	197 (58,6 %)		109 (66,1 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,8		4,3
95 % IS	(5,8; 8,3)		(4,0; 5,6)
stratifikovaný pomer rizík‡ (95 % IS)		0,59 (0,47; 0,76)	
p-hodnota[1]		< 0,0001	
6-mesačné PFS	54,5 %		37,2 %
ORR hodnotená IRF, RECIST 1.1	n = 326		n = 159
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou (%)	89 (27,3 %)		19 (11,9 %)
95 % IS	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
p-hodnota[2]		< 0,0001	
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	18 (5,5 %)		0
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	71 (21,8 %)		19 (11,9 %)
počet pacientov so stabilizovaným ochorením (%)	151 (46,3 %)		69 (43,4 %)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib
DOR hodnotené IRF, RECIST 1.1	n = 89		n = 19
medián v mesiacoch	NE		6,3
95 % IS	(NE; NE)		(4,7; NE)
rozsah (mesiaca)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
ORR hodnotená IRF, HCC mRECIST	n = 325		n = 158
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou (%)	108 (33,2 %)		21 (13,3 %)
95 % IS	(28,1; 38,6)		(8,4; 19,6)
p-hodnota[2]		< 0,0001	
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	33 (10,2 %)		3 (1,9 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	75 (23,1 %)		18 (11,4 %)
počet pacientov so stabilizovaným ochorením (%)	127 (39,1 %)		66 (41,8 %)
DOR hodnotené IRF, HCC mRECIST	n = 108		n = 21
medián v mesiacoch	NE		6,3
95 % IS	(NE; NE)		(4,9; NE)
rozsah (mesiace)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)

‡ stratifikovaný podľa geografického regiónu (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickej cievnej invázie a/alebo mimopečeňového rozšírenia nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladiny AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) pred začiatkom liečby

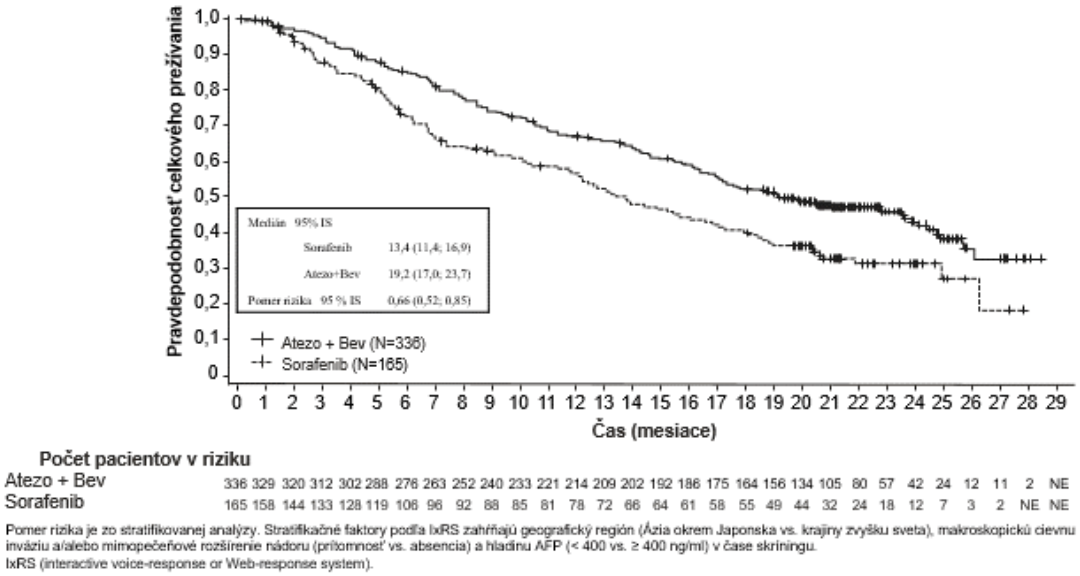
[1] na základe obojstranného stratifikovaného *log-rank* testu

[2] nominálne p-hodnoty na základe obojstranného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu

\+ označuje cenzúrovanú hodnotu

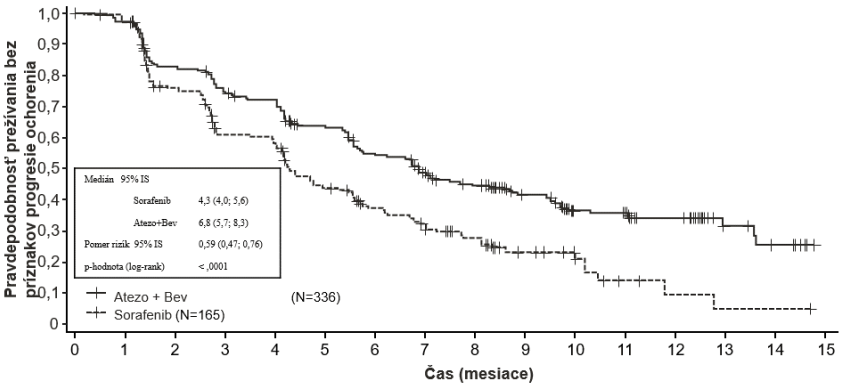
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1; HCC mRECIST = hodnotenie hepatocelulárneho karcinómu podľa modifikovaných kritérií RECIST; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť

Graf 21*:* Kaplanova-Meierova krivka OS v ITT populácii (IMbrave150 Aktualizovaná Analýza)



Pomer rizika je zo stratifikovanej analýzy. Stratifikačné faktory podľa IxRS zahŕňajú geografický región (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickú cievnu inváziu a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladinu AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) v čase skríningu.
IxRS (interactive voice-response or Web-response system).

Graf 22: Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného IRF podľa RECIST v. 1.1 v ITT populácii (IMbrave150 Primárna Analýza)



Počet pacientov v riziku

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

Pomer rizík a p-hodnota sú zo stratifikovanej analýzy.
Stratifikačné faktory podľa IxRS zahŕňajú geografický región (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickú cievnu inváziu a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladinu AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) v čase skríningu.

Účinnosť u starších pacientov

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi, ktorí dostávali monoterapiu atezolizumabom. V štúdii IMpower150 bol vek ≥ 65 rokov spojený so zníženým účinkom atezolizumabu u pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Údaje o pacientoch v šúdiách IMpower150, IMpower133 a IMpower110 vo veku ≥ 75 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Pediatrická populácia

U pediatrických (< 18 rokov, n = 69) a mladých dospelých pacientov (18 - 30 rokov, n = 18) s relapsujúcimi alebo progresívnymi solídnymi tumormi, ako aj s Hodgkinovým a non-Hodgkinovým lymfómom sa vykonala multicentrická otvorená štúdia v skorej fáze na vyhodnotenie bezpečnosti a farmakokinetiky atezolizumabu. Pacienti boli liečení 15 mg/kg bw atezolizumabu intravenózne každé 3 týždne (pozri časť 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia atezolizumabu sa proporčne zvyšovala úmerne dávke v rozmedzí od 1 mg/kg bw do 20 mg/kg bw vrátane fixnej dávky 1 200 mg podávanej každé 3 týždne. Populačná analýza, ktorá zahŕňala 472 pacientov, popísala farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu v rozmedzí dávkovania od 1 až 20 mg/kg bw pomocou lineárneho dvojkompartmentového modelu s elimináciou prvého rádu. Farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu podávaného intravenózne v dávke 840 mg každé 2 týždne, v dávke 1 200 mg každé 3 týždne a v dávke 1 680 mg každé 4 týždne sú rovnaké; pri týchto troch dávkovacích schémach sa očakáva, že sa dosiahnu porovnateľné celkové expozície. Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 9 týždňoch pri opakovanom podávaní. Systémová akumulácia bola 1,91-násobná v zmysle plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie; 1,46-násobná v zmysle maximálnej koncentrácie a 2,75-násobná v zmysle minimálnej (trough, t. j. nameranej na konci dávkovacieho intervalu) koncentrácie.

Absorpcia

Atezolizumab sa podáva vo forme intravenóznej infúzie.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že distribučný objem v centrálnom kompartmente u typického pacienta je 3,28 l a objem v rovnovážnom stave je 6,91 l.

Biotransformácia

Metabolizmus atezolizumabu sa priamo neskúmal. Protilátky sa eliminujú hlavne prostredníctvom katabolizmu.

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že klírens atezolizumabu je 0,200 l na 1 deň a typický terminálny polčas eliminácie je 27 dní.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy a analýzy odpovede na expozíciu, vek (21 - 89 rokov), región, etnický pôvod, porucha funkcie obličiek, mierna porucha funkcie pečene, stav expresie PD-L1 alebo výkonnostný stav ECOG nemajú účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Telesná hmotnosť, pohlavie, pozitívny výskyt ADA (protilátky proti lieku), hladina albumínu a nádorové zaťaženie majú štatisticky významný, avšak nie klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s atezolizumabom u starších pacientov. Vplyv veku na farmakokinetiku atezolizumabu sa hodnotil v populačnej FK analýze. Vek nebol identifikovaný ako významný kovariát, ktorý by ovplyvňoval farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu u pacientov vo vekovom rozmedzí 21 - 89 rokov (n = 472) s mediánom veku 62 rokov. Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike atezolizumabu u pacientov vo veku < 65 rokov (n = 274), pacientov vo veku 65 až 75 rokov (n = 152) a pacientov vo veku > 75 rokov (n = 46) (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické výsledky z jednej multicentrickej otvorenej štúdie v skorej fáze, ktorá sa uskutočnila u pediatrických (< 18 rokov, n = 69) a mladých dospelých pacientov (18 - 30 rokov, n = 18), ukazujú, že klírens a distribučný objem atezolizumabu bol porovnateľný medzi pediatrickými pacientmi, ktorí dostávali 15 mg/kg bw, a mladými dospelými pacientmi, ktorí dostávali 1 200 mg atezolizumabu každé 3 týždne, keď boli normalizované podľa telesnej hmotnosti vzhľadom na nižšiu expozíciu pri nižšej telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov. Tieto rozdiely nesúviseli so znížením koncentrácií atezolizumabu pod cieľovú terapeutickú expozíciu. Údaje pre deti < 2 roky sú obmedzené, takže nie je možné vyvodiť konečné závery.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense atezolizumabu u pacientov s miernou (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m^2; n = 208) alebo, stredne ťažkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m^2; n = 116) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 140) funkciou obličiek. Len zopár pacientov malo ťažkú poruchu funkcie obličiek (eGFR

15 až 29 ml/min/1,73 m^2; n = 8) (pozri časť 4.2). Vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense atezolizumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST > ULN alebo hladina bilirubínu > 1,0- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST ≤ ULN). Nie sú dostupné žiadne údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST). Porucha funkcie pečene bola definovaná pomocou kritérií NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) pre dysfunkciu pečene (pozri časť 4.2). Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity na stanovenie karcinogénneho potenciálu atezolizumabu.

Mutagenita

Neuskutočnili sa štúdie mutagenity na stanovenie mutagénneho potenciálu atezolizumabu. Modifikácia DNA alebo chromozómov vplyvom monoklonálnych protilátok sa však nepredpokladá.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie fertility s atezolizumabom, avšak hodnotenie samčích a samičích reprodukčných orgánov Makaka jávskeho bolo zahrnuté do štúdie chronickej toxicity. Podávanie atezolizumabu raz za týždeň samiciam makaka pri odhadovanom AUC, približne 6-násobku AUC u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku spôsobilo nepravidelný menštruačný cyklus a nedostatok novovytvorených žltých teliesok vo vaječníkoch, čo však bolo reverzibilné. Nepreukázal sa žiaden vplyv na reprodukčné orgány samcov.

Teratogenita

Špecificky zamerané štúdie reprodukcie alebo teratogenity u zvierat s atezolizumabom neboli vykonané. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 môže viesť k imunitne sprostredkovanej rejekcii vyvíjajúceho sa plodu, s následkom úmrtia plodu. Podávanie atezolizumabu môže viesť k poškodeniu plodu vrátane embryofetálnej letality.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Ľadová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20 (E 432)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Riedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná až do 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C a až do 30 dní pri 2 °C až 8 °C od času prípravy roztoku.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C), pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s butylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením so šedým alebo akvamarínovým vyklápacím viečkom z plastickej hmoty s obsahom 14 ml alebo 20 ml koncentrátu na infúzny roztok.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tecentriq neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné ani bakteriostatické látky a zdravotnícky pracovník má pri jeho príprave lieku používať vhodnú aseptickú techniku, aby sa zabezpečila sterilita pripravených roztokov. Na prípravu Tecentriqu použite sterilnú ihlu a injekčnú striekačku.

Aseptická príprava, manipulácia a skladovanie

Pri príprave infúzie sa musí zabezpečiť aseptická manipulácia. Príprava má byť:
- vykonávaná za aseptických podmienok vyškoleným personálom v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na aseptickú prípravu parenterálnych prípravkov.
- pripravená v boxe s laminárnym prúdením alebo v biologicky bezpečnej miestnosti použitím štandardných opatrení na bezpečnú manipuláciu s intravenóznymi látkami.
- s následným primeraným skladovaním pripraveného roztoku na intravenóznu infúziu, aby sa zabezpečilo zachovanie aseptických podmienok.

Injekčnú liekovku nepretrepávajte.

Pokyny na riedenie

Pre odporúčanú dávku 840 mg: 14 ml koncentrátu Tecentriqu sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Pre odporúčanú dávku 1 200 mg: 20 ml koncentrátu Tecentriqu sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Pre odporúčanú dávku 1 680 mg: 28 ml koncentrátu Tecentriqu sa má odobrať z dvoch injekčných liekoviek Tecentriqu 840 mg a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Po nariedení má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml.

Infúzny vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa nevytvorila pena. Po príprave sa má infúzia ihneď podať (pozri časť 6.3).

Parenterálne podávané lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby. Ak sa v roztoku pozorujú cudzorodé častice alebo zmena farby, roztok nepoužívajte.

Nebola pozorovovaná žiadna inkompatibilita medzi Tecentriqom a infúznym vakom s povrchom z PVC, PO, PE alebo PP. Okrem toho neboli pozorované žiadne inkompatibility s membránami in-line z polyétersulfónu alebo polysulfónu a infúznym setom a ostatným infúznym vybavením z PVC, PE, polybutadiénu alebo polyuretánu. Použitie in-line filtra nie je povinné.

Nepodávajte iné lieky cez rovnakú infúznu súpravu.

Likvidácia

Uvoľnenie Tecentriqu do životného prostredia sa má minimalizovať.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 1 875 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 15 ml injekčného roztoku obsahuje 1 875 mg atezolizumabu.
Každý ml roztoku obsahuje 125 mg atezolizumabu.

Atezolizumab je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti-1 (anti-programmed death-ligand 1, PD-L1), ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 1 875 mg injekčná liekovka Tecentriqu obsahuje 9 mg polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číra, bezfarebná až mierne žltkastá tekutina. Roztok má pH 5,5 - 6,1 a osmolalitu 359 - 459 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Uroteliálny karcinóm (urothelial carcinoma, UC)

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC:
- po predchádzajúcej chemoterapii na báze platiny alebo
- na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou, a u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 5 % (pozri časť 5.1).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) vo včasnom štádiu

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na adjuvantnú liečbu po kompletnej resekcii a chemoterapii na báze platiny dospelým pacientom s NSCLC s vysokým rizikom recidívy, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % nádorových buniek (tumour cells, TC), a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1 pre výberové kritériá).

Pokročilý NSCLC

Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC. U pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK je Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou indikovaný len po zlyhaní všetkých vhodných možností cielenej liečby (pozri časť 5.1).

Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK (pozri časť 5.1).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s pokročilým NSCLC, u ktorých nie je vhodná liečba na báze platiny (pozri časť 5.1 pre výberové kritériá).

Tecentriq v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii. Pacienti s NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK majú pred podávaním Tecentriqu dostávať aj cielenú liečbu (pozri časť 5.1).

Malobunkový karcinóm pľúc (small cell lung cancer, SCLC)

Tecentriq v kombinácii s karboplatinou a etopozidom je indikovaný na liečbu prvej línie dospelým pacientom s malobunkovým karcinómom pľúc v extenzívnom štádiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (pozri časť 5.1).

Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (triple-negative breast cancer, TNBC)

Tecentriq v kombinácii s nab-paklitaxelom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 1 %, a ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie.

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)

Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Tecentriqu sa má začať a byť vedené lekárom so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Pacienti, ktorí v súčasnosti dostávajú intravenózny atezolizumab, môžu prejsť na liečbu injekčným roztokom Tecentriq a naopak.

Vyšetrenie PD-L1 u pacientov s UC alebo TNBC alebo NSCLC

Tecentriq v monoterapii

Ak je to špecifikované v indikácii, výber pacientov na liečbu Tecentriqom založený na expresii PD-L1 v nádore má byť potvrdený validovaným testom (pozri časti 4.1 a 5.1).

Tecentriq v kombinovanej liečbe

U pacientov s predtým neliečeným TNBC sa má zvoliť liečba na základe potvrdeného a validovaného vyšetrenia expresie PD-L1 v nádore (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka injekčného roztoku Tecentriq je 1 875 mg, ktorá sa podáva každé tri týždne, ako je uvedené v tabuľke 1.

Keď sa Tecentriq podáva v kombinovanej liečbe, prečítajte si aj úplné preskripčné informácie o liekoch podávaných v kombinácii (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Tecentriqu podávaná subkutánne

Indikácia	**Odporúčaná dávka a schéma**	**Dĺžka liečby**
Tecentriq v monoterapii		
1L UC 1L metastatického NSCLC 1L NSCLC, pri ktorom nie je vhodná liečba na báze platiny	1 875 mg každé 3 týždne	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
NSCLC vo včasnom štádiu	1 875 mg každé 3 týždne	Jeden rok, pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Liečba trvajúca dlhšie ako 1 rok nebola skúmaná.
2L UC 2L NSCLC	1 875 mg každé 3 týždne	Až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
Tecentriq v kombinovanej liečbe		
1L neskvamózny NSCLC s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: 1 875 mg každé 3 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri alebo šesť cyklov): Bevacizumab, paklitaxel a potom karboplatina sa podávajú každé tri týždne. Udržiavacia fáza liečby (bez chemoterapie): Bevacizumab každé 3 týždne.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.
1L neskvamózny NSCLC s nab-paklitaxelom a karboplatinou	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: 1 875 mg každé 3 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri alebo šesť cyklov): Nab-paklitaxel a karboplatina sa podávajú v 1. deň; okrem toho sa nab-paklitaxel podáva na 8. a 15. deň každého 3-týždňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.

Indikácia	Odporúčaná dávka a schéma	Dĺžka liečby
1L ES-SCLC s karboplatinou a etopozidom	Indukčná a udržiavacia fáza liečby: 1 875 mg každé 3 týždne Tecentriq sá má podať prvý, keď sa lieky podávajú v ten istý deň. Indukčná fáza liečby pri kombinácii (štyri cykly): Karboplatina a potom etopozid sa podávajú v 1. deň; etopozid sa podáva aj na 2. a 3. deň každého 3-týždňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Pozorované boli atypické odpovede na liečbu (t. j. úvodná progresia ochorenia nasledovaná zmenšením nádoru), keď sa v liečbe Tecentriqom pokračovalo po progresii ochorenia. Liečba po progresii ochorenia je na zvážení lekára.
1L neresekovateľný lokálne pokročilý alebo metastatický TNBC s nab-paklitaxelom	1 875 mg každé 3 týždne Tecentriq sa má podať pred nab-paklitaxelom, keď sa podávajú v ten istý deň. Nab-paklitaxel sa má podať v dávke 100 mg/m^2 v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.	Až do progresie ochorenia alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.
Pokročilý alebo neresekovateľný HCC s bevacizumabom	1 875 mg každé 3 týždne Tecentriq sa má podať pred bevacizumabom, keď sa podávajú v ten istý deň. Bevacizumab sa má podať v dávke 15 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw) každé 3 týždne.	Až do straty klinického prínosu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak sa vynechá plánovaná dávka Tecentriqu, má sa podať čo najskôr ako je to možné. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa medzi dávkami udržal vhodný interval.

Úprava dávky počas liečby

Znižovanie dávky Tecentriqu sa neodporúča.

Oddialenie alebo ukončenie podávania (pozri tiež časti 4.4 a 4.8)

Tabuľka 2: Odporúčané modifikácie liečby Tecentriqom

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Pneumonitída	2. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hepatitída u pacientov bez HCC	2. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 3- až 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia [upper limit of normal, ULN] *alebo* hladina bilirubínu v krvi > 1,5- až 3-násobok ULN)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň: (hladina ALT alebo AST > 5-násobok ULN *alebo* hladina bilirubínu v krvi > 3-násobok ULN)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hepatitída u pacientov s HCC	Ak je hladina AST/ALT v referenčnom rozpätí pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 3- až ≤ 10-násobok ULN *alebo* Ak je hladina AST/ALT > 1- až ≤ 3-násobok ULN pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 5- až ≤ 10-násobok ULN *alebo* Ak je hladina AST/ALT > 3- až ≤ 5-násobok ULN pred začiatkom liečby a zvýši sa na > 8- až ≤ 10-násobok ULN	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	Ak sa hladina AST/ALT zvýši na > 10-násobok ULN *alebo* ak sa hladina celkového bilirubínu zvýši na > 3-násobok ULN	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Kolitída	hnačka 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom pred začiatkom liečby) *alebo* symptomatická kolitída	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	hnačka alebo kolitída 4. stupňa (život ohrozujúca; vyžadujúca urgentnú intervenciu)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hypotyreóza alebo hypertyreóza	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom <u>*Hypotyreóza:*</u> Liečbu znova začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu substitučnou liečbou tyreoidálnymi hormónmi a hladina TSH klesá. <u>*Hypertyreóza:*</u> Liečbu znovu začnite, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu liečbou tyreostatikami a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.
Adrenálna insuficiencia	symptomatická	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný na substitučnej liečbe.
Hypofyzitída	2. alebo 3.stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku a pacient je stabilizovaný substitučnou liečbou.
	4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Diabetes mellitus 1. typu	hyperglykémia 3. alebo 4. stupňa (glukóza nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa dosiahne kontrola metabolizmu substitučnou liečbou inzulínom.
Vyrážka/Závažné kožné nežiaduce reakcie	3. stupeň alebo podozrenie na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN)[1]	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa príznaky do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	4. stupeň alebo potvrdený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)[1]	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Myastenický syndróm/ myasténia gravis, Guillainov-Barrého syndróm, meningoencefalitída a paréza tvárového nervu	paréza tvárového nervu 1. alebo 2. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď táto nežiaduca udalosť úplne odoznie. Ak táto udalosť úplne neodoznie v období prerušenej liečby Tecentriqom, natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom.
	všetky stupne myastenického syndrómu/myasténie gravis, Guillainov-Barrého syndrómu a meningoencefalitídy paréza tvárového nervu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myelitída	2., 3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Pankreatitída	vzostup amylázy alebo lipázy v sére 3. alebo 4. stupňa (> 2-násobok ULN) alebo pankreatitída 2. alebo 3. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa hodnoty amylázy a lipázy v sére do 12 týždňov upravia na 0. stupeň alebo 1. stupeň, alebo príznaky pankreatitídy odznejú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	pankreatitída 4. stupňa alebo rekurentná pankreatitída ktoréhokoľvek stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myokarditída	2. alebo vyšší stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Nefritída	2. stupeň (hladina kreatinínu > 1,5- až 3,0-násobok v porovnaní s hodnotou pred začiatkom liečby alebo > 1,5- až 3,0-násobok ULN)	Prerušte liečbu Tecentriqom Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.
	3. alebo 4. stupeň (hladina kreatinínu > 3,0-násobok v porovnaní s hodnotou pred začiatkom liečby alebo > 3,0-násobok ULN)	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Myozitída	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu Tecentriqom
	4. stupeň alebo rekurencia myozitídy 3. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Poruchy perikardu	perikarditída 1. stupňa	Prerušte liečbu Tecentriqom[2]
	2. alebo vyšší stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Hemofagocytová lymfohistiocytóza	Podozrenie na hemofagocytová lymfohistiocytózu[1]	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom
Iné imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu do ústupu nežiaducich účinkov na 0. stupeň alebo 1. stupeň do 12 týždňov a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku

Imunitne sprostredkované nežiaduce účinky	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
	4. stupeň alebo rekurencia 3. stupňa	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom (s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú pod kontrolou hormonálnou substitučnou liečbou)
Iné nežiaduce reakcie	**Závažnosť**	**Modifikácia liečby**
Infúzne reakcie	1. alebo 2. stupeň	Znížte rýchlosť podávania injekcie alebo zastavte podávanie injekcie. Liečbu znovu začnite, keď príznaky odznejú
	3. alebo 4. stupeň	Natrvalo ukončite liečbu Tecentriqom

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálu
Poznámka: Toxicita sa má hodnotiť podľa aktuálnej verzie všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute) (NCI-CTCAE).
[1] Bez ohľadu na závažnosť
[2] Vykonajte podrobné vyšetrenie srdca, aby ste určili etiológiu a vhodnú liečbu

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tecentriqu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje pre intravenózny atezolizumab sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (PK) nie je u pacientov vo veku ≥ 65 rokov potrebná žiadna úprava dávky Tecentriqu (pozri časti 4.8 a 5.1).

Ázijskí pacienti

Vzhľadom na zvýšenú hematologickú toxicitu pozorovanú u ázijských pacientov v IMpower150 sa odporúča, aby začiatočná dávka paklitaxelu bola 175 mg/m^2 každé tri týždne.

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Na základe výsledkov populačnej PK analýzy nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene potrebná úprava dávky. Tecentriq sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 boli z klinických skúšaní s TNBC, ES-SCLC, 2. línie UC a HCC (pozri časti 4.4 a 5.1) vylúčení.

Spôsob podávania

Je dôležité skontrolovať štítky na liekoch, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podáva správna lieková forma (intravenózna alebo subkutánna) tak, ako je predpísané.

Tecentriq injekčný roztok nie je určený na intravenózne podávanie a musí sa podávať len subkutánnou injekciou.

Pred podaním vyberte injekčný roztok Tecentriq z chladničky a nechajte roztok dosiahnuť izbovú teplotu. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s injekčným roztokom Tecentriq pred podaním, pozri časť 6.6.

Podajte 15 ml injekčného roztoku Tecentriq subkutánne do stehna počas približne 7 minút. Odporúča sa použiť s.c. infúznu súpravu (napr. vybavenú ihlou s krídelkami/motýlikovou ihlou). Pacientovi NEPODÁVAJTE zostávajúci reziduálny zadržaný objem v hadičke.

Miesto podania injekcie má byť striedavo iba ľavé a pravé stehno. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 2,5 cm od miesta prechádzajúceho vpichu a nikdy sa nemá podať do miest, kde je koža červená, podliata krvou, citlivá alebo stvrdnutá. Počas liečby injekčným roztokom Tecentriq sa majú iné subkutánne podávané lieky prednostne podávať do iných miest.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

Väčšina imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli počas liečby atezolizumabom pri prerušení liečby atezolizumabom a po začatí podávania kortikosteroidov a/alebo podpornej liečby, bola reverzibilná. Pozorovali sa imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie, ktoré sa týkali viac ako jedného orgánového systému. Imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie s atezolizumabom sa môžu vyskytnúť po poslednej dávke atezolizumabu.

Pri podozrení na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie sa má vykonať dôkladné zhodnotenie na potvrdenie ich etiológie alebo vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosterodmi. Po zlepšení na ≤ 1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z klinických skúšaní u pacientov, u ktorých imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie nemôžu byť kontrolované systematickým užívaním kortikosteroidov, sa má zvážiť podávanie iných systémových imunosupresív.

Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri akýchkoľvek rekurentných nežiaducich reakciách 3. stupňa a pri akýchkoľvek imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakciách 4. stupňa, s výnimkou endokrinopatií, ktoré sú kontrolované hormonálnou substitučnou liečbou (pozri časti 4.2 a 4.8).

Údaje z observačných štúdií u pacientov s preexistujúcim autoimunitným ochorením (AID, autoimmune disease) naznačujú, že riziko imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií po liečbe inhibítorom imunitných kontrolných bodov môže byť zvýšené v porovnaní s rizikom u pacientov bez preexistujúceho AID. Okrem toho, vzplanutia základného AID boli časté, ale väčšina z nich bola mierna a zvládnuteľná.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady pneumonitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytnú prejavy a príznaky pneumonitídy, pričom je potrebné vylúčiť iné príčiny ako imunitne sprostredkovaná pneumonitída.

Pri pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej prednizónu alebo ekvivalentnému lieku 1 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti (body weight, bw)/deň. Po zlepšení na ≤ 1. stupeň sa má dávka kortikosteroidov postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg podávaného prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hepatitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov hepatitídy.

Pred začiatkom liečby atezolizumabom, periodicky v priebehu liečby a podľa toho ako je indikované na základe klinického hodnotenia sa musia sledovať hladiny aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) a bilirubínu.

U pacientov bez HCC sa má podávanie atezolizumabu prerušiť, ak vzostup transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa (ALT alebo AST > 3- až 5-násobok ULN alebo bilirubín v krvi > 1,5- až 3-násobok ULN) pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a má sa začať liečba prednizónom alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa výsledky funkčného vyšetrenia pečene (LFT - liver function test) upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac.

Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu na 3. alebo 4. stupeň (ALT alebo AST > 5,0-násobok ULN alebo bilirubín v krvi > 3-násobok ULN) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

U pacientov s HCC sa má podávanie atezolizumabu prerušiť, ak sa ALT alebo AST zvýši na > 3- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty v referenčnom rozpätí pred začiatkom liečby, alebo na > 5- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty > 1- až ≤ 3-násobok ULN pred začiatkom liečby, alebo na > 8- až ≤ 10-násobok ULN z hodnoty > 3- až ≤ 5-násobok ULN pred začiatkom liečby, a toto zvýšenie pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a má sa začať liečba prednizónom alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa výsledky funkčného vyšetrenia pečene upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac.

Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa musí natrvalo ukončiť, ak sa hladina ALT alebo AST zvýši na > 10-násobok ULN alebo ak sa hladina celkového bilirubínu zvýši na > 3-násobok ULN.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hnačky alebo kolitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov kolitídy.

Z dôvodu hnačky 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom na začiatku liečby) alebo kolitídy (symptomatickej) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Pri hnačke alebo kolitíde 2. stupňa, ak príznaky pretrvávajú > 5 dní alebo sa opakujú, sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentnou liečbou v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Pri hnačke alebo kolitíde 3. stupňa sa má začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentného lieku). Po zlepšení sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečba atezolizumabom môže byť znovu obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri hnačke alebo kolitíde 4. stupňa (život ohrozujúca; indikovaná urgentná intervencia) sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť. Je potrebné vziať do úvahy gastrointestinálnu perforáciu ako potenciálnu komplikáciu spojenú s kolitídou.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovali prípady hypotyreózy, hypertyreózy, adrenálnej insuficiencie, hypofyzitídy a diabetes mellitus 1. typu vrátane diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií. Funkcia štítnej žľazy sa má sledovať pred liečbou a periodicky počas liečby atezolizumabom. Odporúča sa zvážiť vhodnú liečbu pacientov s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy na začiatku liečby.

Asymptomatickí pacienti s abnormálnymi hodnotami vyšetrení funkcie štítnej žľazy môžu dostávať atezolizumab. Z dôvodu symptomatickej hypotyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať substitučné podávanie tyreoidálneho hormónu. Izolovaná hypotyreóza sa môže manažovať substitučnou liečbou a bez kortikosteroidov. Z dôvodu symptomatickej hypertyreózy sa má liečba atezolizumabom prerušiť, a ak je to potrebné, má sa začať liečba tyreostatikami. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď sa príznaky dostanú pod kontrolu a funkcia štítnej žľazy sa zlepšuje.

Z dôvodu symptomatickej adrenálnej insuficiencie sa má podávanie atezolizumabom prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu atezolizumabom znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná).

Z dôvodu hypofyzitídy 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentnej liečby) a podľa potreby sa má začať s hormonálnou substitučnou liečbou. Po zlepšení sa má pokračovať liečbou prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Ak sa príznaky upravia na ≤ 1. stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiac. Liečbu znovu začnite, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku, a keď je pacient stabilizovaný na substitučnej liečbe (ak je potrebná). Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri 4. stupni hypofyzitídy.

Pri diabete mellitus 1. typu sa má začať s podávaním inzulínu. Pri hyperglykémii ≥ 3. stupňa (hladina glukózy nalačno > 250 mg/dl alebo 13,9 mmol/l) sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. Liečba atezolizumabom sa môže obnoviť, keď je dosiahnutá kontrola metabolizmu substitučným podávaním inzulínu.

Imunitne sprostredkovaná meningoencefalitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala meningoencefalitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov meningitídy alebo encefalitídy.

Pri ktoromkoľvek stupni meningitídy alebo encefalitídy sa má atezolizumab natrvalo vysadiť. Má sa začať liečba intravenózne podávanými kortikosteroidmi (metylprednizolón alebo ekvivalent v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň.

Imunitne sprostredkované neuropatie

Myastenický syndróm/myasténia gravis alebo Guillainov-Barrého syndróm, ktoré môžu byť život ohrozujúce, a paréza tvárového nervu sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali atezolizumab. Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu klinických príznakov motorickej a senzorickej neuropatie (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala myelitída (pozri časť 4.8). U pacientov sa má dôkladne sledovať výskyt prejavov a príznakov, ktoré poukazujú na vznik myelitídy.

Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri ktoromkoľvek stupni myastenického syndrómu/myasténie gravis alebo Guillainovho-Barrého syndrómu. Má sa zvážiť systémová liečba kortikosteroidmi v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň prednizónom alebo ekvivalentným liekom.

Pri paréze tvárového nervu 1. alebo 2. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť a má sa zvážiť liečba systémovými kortikosteroidmi (prednizón alebo ekvivalentný liek v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň). Liečba sa môže znovu začať, keď táto nežiaduca udalosť úplne odoznie. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri paréze tvárového nervu 3. stupňa alebo 4. stupňa alebo pri akejkoľvek inej neuropatii, ktorá úplne neodoznie v období prerušenej liečby atezolizumabom.

Pri myelitíde 2., 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

Pri liečbe atezolizumabom sa v klinických skúšaniach pozorovala pankreatitída vrátane vzostupu amylázy a lipázy v sére (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť dôkladne sledovaní s ohľadom na klinické prejavy a príznaky, ktoré poukazujú na vznik akútnej pankreatitídy.

Liečba atezolizumabom sa má prerušiť pri vzostupe amylázy alebo lipázy v sére ≥ 3. stupňa (> 2-násobok ULN) alebo pri pankreatitíde 2. alebo 3. stupňa, a má sa začať s liečbou intravenóznymi kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg bw/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentu). Po zlepšení sa má pokračovať liečbou perorálne podávaným prednizónom alebo ekvivalentným liekom v dávke 1 až 2 mg/kg bw/deň. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov hladiny amylázy a lipázy v sére upravia na ≤ 1. stupeň, alebo príznaky pankreatitídy vymiznú a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri pankreatitíde 4. stupňa alebo pri ktoromkoľvek stupni rekurentnej pankreatitídy.

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

V súvislosti s atezolizumabom sa pozorovali prípady myokarditídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov myokarditídy (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

U pacientov s kardiálnymi alebo kardiopulmonálnymi príznakmi sa má posúdiť možná prítomnosť myokarditídy, aby sa zaistilo včasné prijatie vhodných opatrení. V prípade podozrenia na myokarditídu sa má liečba atezolizumabom prerušiť, má sa začať promptná liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku a má sa iniciovať promptná konzultácia s kardiológom spojená s komplexnou diagnostikou v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami. Po stanovení diagnózy myokarditídy sa liečba atezolizumabom musí natrvalo ukončiť pri myokarditíde ≥ 2. stupňa (pozri časť 4.2).

Imunitne sprostredkovaná nefritída

V klinických skúšaniach s atezolizumabom sa pozorovala nefritída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu zmien funkcie obličiek.

Liečba atezolizumabom má byť prerušená pri 2. stupni nefritídy a má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na 0. stupeň alebo 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa musí natrvalo ukončiť pri 3. alebo 4. stupni nefritídy.

Imunitne sprostredkovaná myozitída

V súvislosti s atezolizumabom sa pozorovali prípady myozitídy vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8.). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov myozitídy (pozri tiež „Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis“ v tejto časti).

Ak u pacienta vzniknú prejavy a príznaky myozitídy, má byť dôsledne sledovaný a bezodkladne odoslaný k špecialistovi na vyšetrenie a liečbu. Liečba atezolizumabom má byť prerušená pri 2. alebo 3. stupni myozitídy a má sa začať liečba kortikosteroidmi (1 až 2 mg/kg bw/deň prednizónu alebo ekvivalentnej liečby). Ak sa príznaky zmiernia na ≤ 1. stupeň, postupne znižujte dávku kortikosteroidov podľa klinických indikácií. Liečba atezolizumabom môže byť obnovená, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg perorálneho prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa má natrvalo ukončiť pri 4. stupni alebo pri rekurencii myozitídy 3. stupňa, alebo ak nie je možné znížiť dávku kortikosteroidov na ekvivalent dennej dávky ≤ 10 mg prednizónu do 12 týždňov po nástupe.

Imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie

U pacientov, ktorí dostávali atezolizumab, boli hlásené imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). U pacientov sa má sledovať výskyt suspektných závažných kožných reakcií a majú sa vylúčiť iné príčiny. V prípade podozrenia na SCAR majú byť pacienti odoslaní k špecialistovi na ďalšiu diagnostiku a liečbu.

Na základe závažnosti nežiaducej reakcie platí, že pri kožných reakciách 3. stupňa sa má podávanie atezolizumabu prerušiť a má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Liečba atezolizumabom sa môže znovu začať, keď sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1. stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku. Pri kožných reakciách 4. stupňa sa má liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť a majú sa podávať kortikosteroidy.

U pacientov, u ktorých je podozrenie na SJS alebo TEN, sa má podávanie atezolizumabu prerušiť. V prípade potvrdeného SJS alebo TEN sa má podávanie atezolizumabu natrvalo ukončiť.

Je potrebná opatrnosť, keď sa uvažuje o použití atezolizumabu u pacienta, u ktorého sa v minulosti vyskytla závažná alebo život ohrozujúca kožná nežiaduca reakcia počas predchádzajúcej liečby inými imunostimulačnými protinádorovými liekmi.

Imunitne sprostredkované poruchy perikardu

Pri liečbe atezolizumabom sa pozorovali poruchy perikardu vrátane perikarditídy, perikardiálneho výpotku a srdcovej tamponády, z ktorých niektoré viedli k smrteľným následkom (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky porúch perikardu.

Pri podozrení na perikarditídu 1. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť a má sa uskutočniť rýchla kardiologická konzultácia s diagnostickým vyšetrením podľa súčasných klinických odporúčaní. Pri podozrení na poruchy perikardu ≥ 2. stupňa sa má liečba atezolizumabom prerušiť, má sa začať liečba systémovými kortikosteroidmi v dennej dávke 1 až 2 mg/kg bw prednizónu alebo ekvivalentného lieku a má sa okamžite uskutočniť kardiologická konzultácia s diagnostickým vyšetrením podľa súčasných klinických odporúčaní. Po stanovení diagnózy poruchy perikardu ≥ 2. stupňa sa liečba atezolizumabom musí natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

U pacientov dostávajúcich atezolizumab bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). HLH sa má vziať do úvahy, ak je prejav syndrómu uvoľnenia cytokínov atypický alebo predĺžený. U pacientov sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky HLH. Pri podozrení na HLH sa musí liečba atezolizumabom natrvalo ukončiť a pacienti sa majú odoslať k špecialistovi na ďalšiu diagnostiku a liečbu.

Imunitne sprostredkovaný syndróm prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis

Po uvedení lieku na trh a v klinických skúšaniach s atezolizumabom boli pozorované prípady syndrómu prekrytia myokarditída-myozitída-myasténia gravis (prejavujúceho sa ako prekrývanie dvoch alebo všetkých troch stavov), niektoré končiace smrťou. Včasné rozpoznanie príznakov a agresívna liečba sú kľúčové na zvládnutie súvisiacej morbidity a rizika úmrtnosti.

Je dôležité rozpoznať prekrývajúce sa príznaky, ktoré môžu komplikovať diagnostiku a liečbu a mohli by zvýšiť riziko úmrtnosti. Pacienti s prejavmi alebo príznakmi jedného ochorenia majú byť sledovaní aj v súvislosti s ďalšími dvoma ochoreniami a majú sa liečiť podľa klinickej indikácie. Pokyny týkajúce sa odporúčaných úprav dávky pre jednotlivé ochorenia (myokarditída, myozitída, myasténia gravis) nájdete v časti 4.2, tabuľke 2 a presne dodržiavajte najprísnejšie odporúčania.

Iné imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku atezolizumabu sa môžu vyskytnúť iné potenciálne imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie vrátane neinfekčnej cystitídy, uveitídy a autoimunitnej hemolytickej anémie.

Vyhodnoťte všetky podozrenia na imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie, aby sa vylúčili iné príčiny. U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a na základe závažnosti reakcie sa má pristúpiť k modifikácii liečby a k liečbe kortikosteroidmi, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Reakcie súvisiace s infúziou

Pri liečbe atezolizumabom sa pozorovali reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Rýchlosť podávania injekcie sa má znížiť alebo sa jej podávanie má zastaviť u pacientov

s reakciami súvisiacimi s infúziou 1. alebo 2. stupňa. Podávanie atezolizumabu sa má natrvalo ukončiť pri reakciách súvisiacich s infúziami 3. alebo 4. stupňa. Pacientom s reakciami súvisiacimi s infúziami 1. alebo 2. stupňa sa môže atezolizumab naďalej podávať pod prísnym lekárskym dohľadom; má sa zvážiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

Opatrenia špecifické pre ochorenie

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou pri metastatickom neskvamóznom NSCLC

Lekári majú pred začiatkom liečby starostlivo zvážiť kombinované riziká štvorkombinácie liekov atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (pozri časť 4.8).

Použitie atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom pri metastatickom TNBC

Neutropénia a periférne neuropatie vyskytujúce sa počas liečby atezolizumabom a nab-paklitaxelom môžu byť reverzibilné pri prerušení liečby nab-paklitaxelom. Lekári sa majú oboznámiť so súhrnom charakteristických vlastností nab-paklitaxelu (SPC) pre špecifické opatrenia a kontraindikácie tohto lieku.

Podávanie atezolizumabu u pacientov s UC, pre ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou

Charakteristika ochorenia na začiatku liečby a jeho prognóza v študijnej populácii pacientov v kohorte 1 štúdie IMvigor210 bola celkovo porovnateľná s pacientmi v klinickej praxi, ktorí by boli považovaní za nevhodných na liečbu cisplatinou, ale bola by pre nich vhodná kombinovaná liečba na báze karboplatiny. Nie je k dispozícii dostatočný počet údajov pre podskupinu pacientov, pre ktorých by nebola vhodná akákoľvek liečba chemoterapiou, preto by sa mal u týchto pacientov atezolizumab podávať s opatrnosťou a po starostlivom zvážení potenciálneho pomeru prínosu a rizika pre každého pacienta individuálne.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, ktorí mali zreteľnú nádorovú infiltráciu veľkých vnútrohrudných ciev alebo zreteľnú kavitáciu v pľúcnych léziách, potvrdené zobrazovacím vyšetrením, boli vylúčení z pivotného klinického skúšania IMpower150 po tom, ako sa zaznamenalo niekoľko prípadov smrteľného pľúcneho krvácania, ktoré je známym rizikovým faktorom súvisiacim s liečbou bevacizumabom.

V prípade chýbajúcich údajov sa má atezolizumab užívať v tejto populácii s opatrnosťou, po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika pre pacienta.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s NSCLC s EGFR+, ktorí progredovali na liečbe erlotinibom + bevacizumabom

V štúdii IMpower150 nie sú k dispozícii údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s EGFR+, ktorí už predtým progredovali na liečbe erlotinibom + bevacizumabom.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom pri HCC

Údaje týkajúce sa pacientov s HCC a s ochorením pečene triedy B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, ktorí boli liečení atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom, sú veľmi obmedzené a v súčasnosti nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa pacientov s HCC a s ochorením pečene triedy C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie.

Pacienti liečení bevacizumabom majú zvýšené riziko krvácania a u pacientov s HCC, ktorí boli liečení atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom, boli hlásené prípady závažného gastrointestinálneho krvácania vrátane smrteľných prípadov. U pacientov s HCC sa má pred začiatkom liečby kombináciou atezolizumabu a bevacizumabu vykonať skríning a následná liečba varixov pažeráka v súlade so štandardnou klinickou praxou. Podávanie bevacizumabu sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa počas kombinovanej liečby vyskytne krvácanie 3. alebo 4. stupňa. Oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností lieku s obsahom bevacizumabu.

Počas liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom sa môže rozvinúť diabetes mellitus. Lekári majú sledovať hladiny glukózy v krvi pred začiatkom liečby atezolizumabom v kombinácii s bevacizumabom a pravidelne počas liečby podľa klinickej potreby.

Použitie atezolizumabu v monoterapii na liečbu prvej línie metastatického NSCLC

Lekári majú vziať do úvahy neskorší nástup účinku atezolizumabu predtým, ako ho v monoterapii začnú používať na liečbu prvej línie u pacientov s NSCLC. Pri atezolizumabe bol v porovnaní s chemoterapiou pozorovaný vyšší počet úmrtí v priebehu 2,5 mesiaca po randomizácii, po ktorom nasledoval prínos dlhodobého prežívania. Špecifický/-é faktor/-y súvisiaci/-e so včasnými úmrtiami sa nepodarilo identifikovať (pozri časť 5.1).

Pacienti vylúčení z klinických skúšaní

Pacienti s nasledujúcim zdravotným stavom boli vylúčení z klinických skúšaní: s anamnézou autoimunitného ochorenia, s anamnézou pneumonitídy, s aktívnymi metastázami v mozgu, s výkonnostným stavom podľa ECOG (ECOG PS) ≥ 2 (okrem pacientov s pokročilým NSCLC, u ktorých nie je vhodná liečba na báze platiny), s infekciou HIV, s vírusovou hepatitídou B alebo hepatitídou C (pacienti bez HCC), so závažným kardiovaskulárnym ochorením a pacienti s nedostatočnou hematologickou funkciou a funkciou cieľového orgánu. Pacientom, ktorým boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie, systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie, perorálne alebo intravenózne antibiotiká na terapeutické účely v priebehu 2 týždňov pred začiatkom skúšanej liečby, boli z klinických skúšaní vylúčení.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje polysorbát 20. Každá injekčná liekovka Tecentriqu 1 875 mg injekčný roztok obsahuje 9 mg polysorbátu 20, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbát 20 môže vyvolať alergické reakcie.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí pacienta oboznámiť s rizikami liečby Tecentriqom. Pacient obdrží Kartu pacienta a bude poučený, aby ju vždy nosil pri sebe.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické interakčné štúdie s atezolizumabom. Keďže sa atezolizumab z obehu eliminuje katabolizmom, neočakávajú sa pri súbežnom podávaní liekov metabolické interakcie.

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív pred začatím liečby atezolizumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity a účinnosti atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však po začatí liečby atezolizumabom môžu použiť na liečbu imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita, laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby atezolizumabom a počas 5 mesiacov od poslednej dávky atezolizumabu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití atezolizumabu u gravidných žien. Neboli uskutočnené žiadne vývojové, ani reprodukčné štúdie s atezolizumabom. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 u gravidných myší môže viesť k imunitne sprostredkovanému odvrhnutiu vyvíjajúceho sa plodu s následkom jeho úmrtia (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku atezolizumabu tieto výsledky indikujú potenciálne riziko poškodenia plodu v dôsledku podania atezolizumabu počas gravidity vrátane zvýšenej miery potratov a narodení mŕtveho plodu.

Je známe, že ľudský imunoglobulín G1 (IgG1) prechádza placentárnou bariérou a atezolizumab patrí medzi IgG1; preto prichádza do úvahy, že atezolizumab bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod.

Atezolizumab sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje liečbu atezolizumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa atezolizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Atezolizumab je monoklonálna protilátka a predpokladá sa jeho prítomnosť v mlieku na začiatku dojčenia a v nízkych hladinách neskôr. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo či prerušiť liečbu Tecentriqom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných účinkoch atezolizumabu na fertilitu. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné, ani vývojové štúdie toxicity s atezolizumabom; 26-týždňová toxikologická štúdia opakovanej dávky však preukázala vplyv atezolizumabu na menštruačný cyklus pri odhadovanej AUC, približne 6-násobok AUC u pacientok, ktoré dostávali odporúčanú dávku, tento vplyv bol reverzibilný (pozri časť 5.3). Nepreukázal sa žiaden vplyv na mužské reprodukčné orgány.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tecentriq má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pociťujú únavu, sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým príznaky neustúpia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť atezolizumabu v monoterapii sa stanovila na základe zhromaždeného súboru údajov od 5 039 pacientov s rôznymi typmi nádorov, ktorým bol atezolizumab podávaný intravenózne, a 247 pacientov s NSCLC, ktorým bol atezolizumab podávaný subkutánne. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 10 %) boli únava (29,3 %), znížená chuť do jedla (20,1 %), vyrážka (19,7 %), nauzea (18,8 %), kašeľ (18,2 %), hnačka (18,1 %), pyrexia (17,9 %), dyspnoe (16,6 %), artralgia (16,2 %), pruritus (13,3 %), asténia (13 %), bolesť chrbta (12,2 %), vracanie (11,7 %), infekcia močového traktu (11 %) a bolesť hlavy (10,2 %).

Bezpečnosť intravenózneho atezolizumabu podávaného v kombinácii s inými liekmi sa hodnotila u 4 535 pacientov s rôznymi typmi nádorov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (≥ 20 %) boli anémia (36,8 %), neutropénia (36,6 %), nauzea (35,5 %), únava (33,1 %), alopécia (28,1 %), vyrážka (27,8 %), hnačka (27,6 %), trombocytopénia (27,1 %), zápcha (25,8 %), znížená chuť do jedla (24,7 %) a periférna neuropatia (24,4 %).

Bezpečnostný profil injekčného roztoku Tecentriq bol celkovo podobný známemu bezpečnostnému profilu intravenóznej liekovej formy, s dodatočnou nežiaducou reakciou, ktorou bola reakcia v mieste vpichu (4,5 % v skupine so s.c. Tecentriqom vs 0 % v skupine s intravenóznym atezolizumabom).

Použitie atezolizumabu v adjuvantnej liečbe NSCLC

Bezpečnostný profil atezolizumabu podávaného v adjuvantnej liečbe v populácii pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) (IMpower010) bol vo všeobecnosti zhodný s celkovým bezpečnostným profilom atezolizumabu podávaným v monoterapii v združenej populácii pacientov s pokročilým ochorením. Napriek tomu bol výskyt imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií atezolizumabu v štúdii IMpower010 51,7 % v porovnaní s 38,4 % v združenej populácii pacientov s pokročilým ochorením, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. V adjuvantnej liečbe neboli identifikované žiadne nové imunitne sprostredkované nežiaduce reakcie.

Použitie atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou

V štúdii prvej línie NSCLC (IMpower150) bola pozorovaná celkovo vyššia frekvencia nežiaducich udalostí pri štvorkombinácii liekov atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny v porovnaní s atezolizumabom, paklitaxelom a karboplatinou vrátane udalostí 3. a 4. stupňa (63,6 % v porovnaní s 57,5 %), udalostí 5. stupňa (6,1 % v porovnaní s 2,5 %), nežiaducich udalostí osobitného záujmu atezolizumabu (52,4 % v porovnaní so 48,0 %), ako aj nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu akejkoľvek liečby v štúdii (33,8 % v porovnaní s 13,3 %). U pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou, bola hlásená vyššia frekvencia (≥ 5 % rozdiel) nevoľnosti, hnačky, stomatitídy, únavy, pyrexie, zápalu slizníc, zníženej chuti do jedla, zníženej hmotnosti, hypertenzie a proteinúrie. Ďalšie klinicky významné nežiaduce udalosti, ktoré boli pozorované častejšie v skupinách s atezolizumabom, bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou, boli epistaxa, hemoptýza, cerebrovaskulárna príhoda vrátane smrteľných príhod.

Ďalšie podrobné údaje o závažných nežiaducich reakciách sú uvedené v časti 4.4.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie (adverse reactions, AR) sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (system organ class, SOC) a podľa kategórií frekvencie v tabuľke 3 pre atezolizumab (intravenózny a subkutánny) podávaný v monoterapii alebo ako kombinovaná liečba. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri podávaní atezolizumabu alebo samotných chemoterapiách, sa môžu vyskytnúť počas liečby týmito liekmi v kombinácii, aj keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických skúšaniach s kombinovanou liečbou. Použili sa nasledujúce kategórie frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Súhrn ADR u pacientov liečených atezolizumabom

Atezolizumab v monoterapii		**Atezolizumab v kombinovanej liečbe**
Infekcie a nákazy		
veľmi časté	infekcia močového traktu[a]	infekcia pľúc[b]
časté		sepsa[aj]
zriedkavé	cytomegalovírusová infekcia	cytomegalovírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému		
veľmi časté	anémia[ax]	anémia[ax], trombocytopénia[d], neutropénia[e], leukopénia[f]
časté	trombocytopénia[d], neutropénia[e]	lymfopénia[g]
zriedkavé	hemofagocytová lymfohistiocytóza, autoimunitná hemolytická anémia[aw]	hemofagocytová lymfohistiocytóza, autoimunitná hemolytická anémia[aw]
Poruchy imunitného systému		
časté	reakcia súvisiaca s infúziou[h]	reakcia súvisiaca s infúziou[h]
zriedkavé	sarkoidóza[as]	
Poruchy endokrinného systému		
veľmi časté		hypotyreóza[i]
časté	hypotyreóza[i], hypertyreóza[j]	hypertyreóza[j]
menej časté	diabetes mellitus[k], adrenálna insuficiencia[l], hypofyzitída[m]	hypofyzitída[m]
Poruchy metabolizmu a výživy		
veľmi časté	znížená chuť do jedla	znížená chuť do jedla
časté	hypokaliémia[ae], hyponatriémia[af], hyperglykémia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, hypokalciémia	hypokaliémia[ae], hyponatriémia[af], hypomagneziémia[n], hypoalbuminémia, hypofosfatémia, hypokalciémia
Poruchy nervového systému		
veľmi časté	bolesť hlavy	periférna neuropatia[o], bolesť hlavy
časté	periférna neuropatia[o]	synkopa, závrat
menej časté	Guillainov-Barrého syndróm[p], meningoencefalitída[q]	
zriedkavé	myastenický syndróm[r], paréza tvárového nervu, myelitída	paréza tvárového nervu

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinovanej liečbe
Poruchy oka		
menej časté	uveitída[at]	
zriedkavé		uveitída[at]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
časté	poruchy perikardu[ao]	
menej časté		poruchy perikardu[ao]
zriedkavé	myokarditída[s]	
Poruchy ciev		
veľmi časté		hypertenzia[ai]
časté	hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
veľmi časté	dyspnoe, kašeľ	dyspnoe, kašeľ, nazofaryngitída[am]
časté	pneumonitída[t], hypoxia[ag], nazofaryngitída[am]	dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
veľmi časté	nauzea, vracanie, hnačka[u]	nauzea, vracanie, hnačka[u], zápcha
časté	kolitída[v], bolesť v oblasti brucha, dysfágia, orofaryngeálna bolesť[w], sucho v ústach	stomatitída, dysgeúzia, kolitída[v]
menej časté	pankreatitída[x]	
zriedkavé	celiakia	celiakia
Poruchy pečene a žlčových ciest		
časté	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT, hepatitída[y]	zvýšená hladina AST, zvýšená hladina ALT
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
veľmi časté	vyrážka[z], pruritus	vyrážka[z], pruritus, alopécia[ah]
časté	suchá koža[aq]	
menej časté	závažné kožné nežiaduce reakcie[ak], psoriáza[an], lišajové ochorenia[ar]	závažné kožné nežiaduce reakcie[ak], psoriáza[an]
zriedkavé	pemfigus	pemfigus, lišajové ochorenia[ar]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
veľmi časté	artralgia, bolesť chrbta	artralgia, muskuloskeletálna bolesť[aa], bolesť chrbta
časté	muskuloskeletálna bolesť[aa], artritída[au]	artritída[au]
menej časté	myozitída[ab], tenosynovitída[av]	tenosynovitída[av]
Poruchy obličiek a močových ciest		
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi[c]	proteinúria[ac], zvýšená hladina kreatinínu v krvi[c]

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinovanej liečbe
menej časté	nefritída[ad]	
neznáme	neinfekčná cystitída[al]	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
veľmi časté	pyrexia, únava, asténia	pyrexia, únava, asténia, periférny edém
časté	ochorenie podobné chrípke, zimnica, reakcia v mieste vpichu[ap]	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
časté	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
menej časté	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi	

[a] Vrátane hlásení infekcie močového traktu, cystitídy, pyelonefritídy, infekcie močového traktu spôsobenej *Escherichia coli*, bakteriálnej infekcie močového traktu, infekcie obličiek, akútnej pyelonefritídy, chronickej pyelonefritídy, pyelitídy, abscesu obličky, streptokokovej infekcie močového traktu, uretritídy, infekcie močového traktu spôsobenej plesňami, infekcie močového traktu spôsobenej pseudomonádami.
[b] Vrátane hlásení pneumónie, bronchitídy, infekcie dolných dýchacích ciest, infekčného pleurálneho výpotku, tracheobronchitídy, atypickej pneumónie, pľúcneho abscesu, infekčnej exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby dýchacích ciest, pneumónie pridruženej k nádoru, pyopneumotoraxu, pleurálnej infekcie, postprocedurálnej pneumónie.
[c] Vrátane hlásení zvýšenej hladiny kreatinínu v krvi, hyperkreatininémie.
[d] Vrátane hlásení imunitnej trombocytopénie (hlásená v štúdiách mimo zhromaždeného súboru údajov), trombocytopénie, zníženého počtu krvných doštičiek.
[e] Vrátane hlásení neutropénie, zníženého počtu neutrofilov, febrilnej neutropénie, neutropenickej sepsy, granulocytopénie.
[f] Vrátane hlásení poklesu počtu leukocytov a leukopénie.
[g] Vrátane hlásení lymfopénie, poklesu počtu lymfocytov.
[h] Vrátane hlásení reakcie súvisiacej s infúziou, syndrómu uvoľnenia cytokinínov, hypersenzitivity, anafylaxie.
[i] Vrátane hlásení pozitivity protilátok proti štítnej žľaze, autoimunitnej hypotyreózy, autoimunitnej tyreoiditídy, poklesu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, vzostupu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi, syndrómu nízkeho trijódtyronínu (bez hypotyreózy), strumy, hypotyreózy, imunitne sprostredkovanej hypotyreózy, imunitne sprostredkovanej tyreoiditídy, myxedému, primárnej hypotyreózy, poruchy štítnej žľazy, znížených hladín hormónov štítnej žľazy, abnormálnych hodnôt vyšetrení funkcií štítnej žľazy, tyreoiditídy, akútnej tyreoiditídy, zníženej hladiny tyroxínu, zníženej hladiny voľného tyroxínu, zvýšenej hladiny voľného tyroxínu, zvýšenej hladiny tyroxínu, zníženej hladiny trijódtyronínu, zvýšenej hladiny trijódtyronínu, abnormálnych hodnôt hladiny voľného trijódtyronínu, zníženej hladiny voľného trijódtyronínu, zvýšenej hladiny voľného trijódtyronínu, tichej (bezpríznakovej) tyreoitídy.
[j] Vrátane hlásení hypertyreózy, Basedowovej choroby, endokrinnej oftalmopatie, exoftalmu.
[k] Vrátane hlásení o diabete mellitus, diabete mellitus 1. typu, diabetickej ketoacidózy, ketoacidózy.
[l] Vrátane hlásení adrenálnej insuficiencie, zníženej hladiny kortikotropínu v krvi, deficitu glukokortikoidov, primárnej adrenálnej insuficiencie, sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie.
[m] Vrátane hlásení hypofyzitídy, hypopituitarizmu, sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie, poruchy regulácie telesnej teploty.
[n] Vrátane hlásení hypomagneziémie, zníženej hladiny horčíka v krvi.
[o] Vrátane hlásení periférnej neuropatie, autoimunitnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie, polyneuropatie, herpesu zoster, periférnej motorickej neuropatie, neuralgickej amyotrofie, periférnej senzomotorickej neuropatie, toxickej neuropatie, axonálnej neuropatie, lumbosakrálnej plexopatie, neuropatickej artropatie, infekcie periférneho nervu, neuritídy, imunitne sprostredkovanej neuropatie.
[p] Vrátane hlásení Guillainovho-Barrého syndrómu, vzostupnej chabej paralýzy, demyelinizačnej polyneuropatie.
[q] Vrátane hlásení encefalitídy, autoimunitnej encefalitídy, meningitídy, aseptickej meningitídy, fotofóbie.
[r] Vrátane hlásení myasténie gravis.
[s] Vrátane hlásení myokarditídy, autoimunitnej myokarditídy a imunitne sprostredkovanej myokarditídy.
[t] Vrátane hlásení pneumonitídy, infiltrácie pľúc, bronchiolitídy, imunitne sprostredkovanej choroby pľúc, imunitne sprostredkovanej pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, alveolitídy, opacity pľúc, pľúcnej fibrózy, pľúcnej toxicity, radiačnej pneumonitídy.

[u] Vrátane hlásení hnačky, náhlej potreby stolice, častej stolice, gastrointestinálnej hypermotility.
[v] Vrátane hlásení kolitídy, autoimunitnej kolitídy, ischemickej kolitídy, mikroskopickej kolitídy, ulceróznej kolitídy, diverznej kolitídy, eozinofilnej kolitídy, imunitne sprostredkovanej enterokolitídy.
[w] Vrátane hlásení orofaryngeálnej bolesti, orofaryngeálneho diskomfortu, podráždenia hrdla.
[x] Vrátane hlásení autoimunitnej pankreatitídy, pankreatitídy, akútnej pankreatitídy, zvýšenej hladiny lipázy, zvýšenej hladiny amylázy.
[y] Vrátane hlásení ascitu, autoimunitnej hepatitídy, cytolýzy pečeňových buniek, hepatitídy, akútnej hepatitídy, toxickej hepatitídy, hepatotoxicity, imunitne sprostredkovanej hepatitídy, porúch funkcie pečene, poškodenia pečene spôsobenej liekmi, hepatálneho zlyhania, steatózy pečene, lézií na pečeni, poškodenia pečene, krvácania z varixov pažeráka, varixov pažeráka, spontánnej bakteriálnej peritonitídy.
[z] Vrátane hlásení akné, pľuzgierov, dermatidídy, akneiformnej dermatitídy, alergickej dermatitídy, liekovej erupcie, ekzému, infikovaného ekzému, erytému, erytému očného viečka, vyrážky na očnom viečku, fixovanej liekovej erupcie, folikulitídy, furunkulu, dermatitídy postihujúcej ruky, imunitne sprostredkovanej dermatitídy, pľuzgierov na perách, krvavých pľuzgierov v ústach, syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, pemfigu, vyrážky, erymatóznej vyrážky, makulárnej vyrážky, makulopapulárnej vyrážky, morbiliformnej vyrážky, papulárnej vyrážky, papuloskvamóznej vyrážky, pruriginóznej vyrážky, pustulárnej vyrážky, vezikulárnej vyrážky, skrotálnej dermatitídy, seboroickej dermatidídy, odlupovania pokožky, kožnej toxicity, kožného vredu, vyrážky v mieste cievneho prístupu.
[aa] Vrátane hlásení muskuloskeletálnej bolesti, myalgie, bolesti kostí.
[ab] Vrátane hlásení myozitídy, rabdomyolýzy, polymyalgie rheumatica, dermatomyozitídy, svalového abscesu, prítomnosti myoglobínu v moči, myopatie, polymyozitídy.
[ac] Vrátane hlásení proteinúrie, prítomnosti proteínov v moči, hemoglobinúrie, abnormality moču, nefrotického syndrómu, albuminúrie.
[ad] Vrátane hlásení nefritídy, autoimunitnej nefritídy, nefritídy pri Henochovej-Schönleinovej purpure, paraneoplastickej glomerulonefritídy, tubulointersticiálnej nefritídy.
[ae] Vrátane hlásení hypokaliémie, zníženej hladiny draslíka v krvi.
[af] Vrátane hlásení hyponatriémie, zníženej hladiny sodíka v krvi.
[ag] Vrátane hlásení hypoxie, zníženej saturácie kyslíkom, zníženého parciálneho tlaku kyslíka (pO2).
[ah] Vrátane hlásení alopécie, madarózy, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrichózy.
[ai] Vrátane hlásení hypertenzie, zvýšeného krvného tlaku, hypertenznej krízy, zvýšeného systolického krvného tlaku, diastolickej hypertenzie, neadekvátne kontrolovaného krvného tlaku, hypertenznej retinopatie, hypertenznej nefropatie, esenciálnej hypertenzie, ortostatickej hypertenzie.
[aj] Vrátane hlásení sepsy, septického šoku, urosepsy, neutropenickej sepsy, pľúcnej sepsy, bakteriálnej sepsy, sepsy spôsobenej *Klebsiella pneumoniae*, abdominálnej sepsy, kandidovej sepsy, sepsy spôsobenej *Escherichia coli*, pseudomonádovej sepsy, stafylokokovej sepsy.
[ak] Vrátane hlásení bulóznej dermatitídy, exfoliatívnej vyrážky, multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, generalizovanej exfoliatívnej dermatitídy, toxickej kožnej erupcie, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi, toxickej epidermálnej nekrolýzy, kožnej vaskulitídy.
[al] Vrátane hlásení neinfekčnej cystitídy a imunitne sprostredkovanej cystitídy.
[am] Vrátane hlásení nazofaryngitídy, nazálnej kongescie a nádchy.
[an] Vrátane hlásení psoriázy, psoriaziformnej dermatitídy.
[ao] Vrátane hlásení perikarditídy, perikardiálneho výpotku, srdcovej tamponády a konstrikčnej perikarditídy.
[ap] Hlásená v štúdii mimo zhromaždeného súboru údajov (týkajúca sa subkutánneho podávania). Frekvencia je založená na expozícii s.c. liekovej forme Tecentriqu v štúdii IMscin001 a v štúdii IMscin002 a zahŕňa hlásenia reakcie v mieste vpichu, bolesti v mieste vpichu, erytému v mieste vpichu a vyrážky v mieste vpichu.
[aq] Vrátane hlásení suchej kože, xerózy.
[ar] Vrátane hlásení lichenoidnej keratózy, lichen sclerosus a lichen planus.
[as] Vrátane hlásení sarkoidózy, pľúcnej sarkoidózy a sarkoidózy lymfatických uzlín.
[at] Vrátane hlásení uveitídy, iridocyklitídy a iritídy.
[au] Vrátane hlásení artritídy, opuchov kĺbov, osteoartritídy, reumatoidnej artritídy, polyartritídy, spinálnej osteoartritídy, autoimunitnej artritídy, imunitne sprostredkovanej artritídy, spondylitídy, kĺbového výpotku, artropatie, oligoartritídy, reumatickej poruchy.
[av] Vrátane hlásení tendonitídy, bolesti šliach, tenosynovitídy a synovitídy.
[aw] Vrátane hlásení autoimunitnej hemolytickej anémie, hemolytickej anémie.
[ax] Vrátane hlásení anémie, zníženého hemoglobínu a zníženého počtu červených krviniek.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje uvedené nižšie odzrkadľujú informácie o významných nežiaducich reakciách na atezolizumab podávaný v monoterapii v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1). Podrobné údaje o významných nežiaducich reakciách na atezolizumab podávaný v kombinovanej liečbe sú uvedené, ak sa zistili klinicky významné rozdiely v porovnaní s atezolizumabom v monoterapii. Pokyny na zvládnutie týchto nežiaducich reakcií sú opísané v častiach 4.2 a 4.4.

Imunitne sprostredkovaná pneumonitída

Pneumonitída sa zaznamenala u 3,0 % (151/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U troch z týchto pacientov boli tieto udalosti smrteľné. Medián času do jej nástupu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 3 dni až 29,8 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,7 mesiaca (rozsah: 0 dní až 27,8+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pneumonitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 41 (0,8 %) pacientov. Pneumonitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 1,8 % (92/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná hepatitída

Hepatitída sa pozorovala u 1,7 % (88/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U troch z 88 pacientov bola táto udalosť smrteľná. Medián času do jej nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 0 dní až 26,3 mesiaca). Medián jej trvania bol 1 mesiac (rozsah: 0 dní až 52,1+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Hepatitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 46 (0,9 %) pacientov. Hepatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 2,6 % (130/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná kolitída

Kolitída sa zaznamenala u 1,2 % (62/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 4,5 mesiaca (rozsah: 15 dní až 36,4 mesiaca). Medián jej trvania bol 1,4 mesiaca (rozsah: 3 dni až 50,2+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Kolitída viedla k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 24 (0,5 %) pacientov. Kolitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkované endokrinopatie

Poruchy štítnej žľazy

Hypotyreóza sa pozorovala u 8,5 % (427/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 4,2 mesiaca (rozsah: 0 dní až 38,5 mesiaca). Hypotyreóza sa pozorovala u 17,4 % (86/495) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantnej liečbe NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 4,0 mesiace (rozsah: 22 dní až 11,8 mesiaca).

Hypertyreóza sa pozorovala u 2,4 % (121/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 2,7 mesiaca (rozsah: 0 dní až 24,3 mesiaca). Hypertyreóza sa pozorovala u 6,5 % (32/495) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantnej liečbe NSCLC. Medián času do jej nástupu bol 2,8 mesiaca (rozsah: 1 deň až 9,9 mesiaca).

Adrenálna insuficiencia

Adrenálna insuficiencia sa pozorovala u 0,5 % (25/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 6,2 mesiaca (rozsah: 3 dni až 21,4 mesiaca). Adrenálna insuficiencia viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 5 (0,1 %) pacientov. Adrenálna insuficiencia vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa zaznamenala u 0,4 % (20/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Hypofyzitída

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,2 % (9/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 5,3 mesiaca (rozsah: 21 dní až 13,7 mesiaca). Šiesti (0,1 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov a liečba atezolizumabom bola ukončená u 1 (< 0,1 %) pacienta.

Hypofyzitída sa pozorovala u 1,4 % (15/1 093) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s paklitaxelom, po ktorom nasledoval atezolizumab, doxorubicín alebo epirubicín v dávkovo-denznom režime a cyklofosfamid. Medián času do jej nástupu bol 3,8 mesiaca (rozsah: 2,4 až 10,7 mesiaca). Jedenásti (1,0 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov. Liečba atezolizumabom bola ukončená u 7 (0,6 %) pacientov.

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,8 % (3/393) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou. Medián času do jej nástupu bol 7,7 mesiaca (rozsah: 5,0 až 8,8 mesiaca). Dvaja pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Hypofyzitída sa pozorovala u 0,4 % (2/473) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou. Medián času do jej nástupu bol 5,2 mesiaca (rozsah: 5,1 až 5,3 mesiaca). Obidvaja pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus sa pozoroval u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 5,5 mesiaca (rozsah: 3 dni až 29,0 mesiacov). Diabetes mellitus viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u < 0,1 % (3/5 039) pacientov. Štyria (< 0,1 %) pacienti vyžadovali podávanie kortikosteroidov.

Diabetes mellitus sa pozoroval u 2,0 % (10/493) pacientov s HCC, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom. Medián času do nástupu bol 4,4 mesiaca (rozsah: 1,2 mesiaca až 8,3 mesiaca). Diabetes mellitus v žiadnom prípade neviedol k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Imunitne sprostredkovaná meningoencefalitída

Meningoencefalitída sa pozorovala u 0,4 % (22/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 15 dní (rozsah: 0 dní až 12,5 mesiaca). Medián trvania bol 24 dní (rozsah: 6 dní až 14,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu).

Meningoencefalitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u 0,2 % (12/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab a ôsmi pacienti (0,2 %) ukončili liečbu atezolizumabom.

Imunitne sprostredkované neuropatie

Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačná polyneuropatia

Guillainov-Barrého syndróm a demyelinizačná polyneuropatia sa pozorovali u 0,1 % (6/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do ich nástupu bol 4,1 mesiaca (rozsah: 18 dní až 8,1 mesiaca). Medián ich trvania bol 8,0 mesiacov (rozsah: 18 dní až 24,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Guillainov-Barrého syndróm viedol k trvalému vysadeniu atezolizumabu u 1 pacienta (< 0,1 %). Guillainov-Barrého syndróm vyžadujúci podávanie kortikosteroidov sa pozoroval u < 0,1 % (3/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná paréza tvárového nervu

Paréza tvárového nervu sa pozorovala u < 0,1 % (1/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Čas do jej nástupu bol 29 dní. Jej trvanie bolo 1,1 mesiaca. Táto nežiaduca udalosť nevyžadovala podávanie kortikosteroidov a neviedla k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Imunitne sprostredkovaná myelitída

Myelitída sa pozorovala u < 0,1 % (1/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Čas do jej nástupu bol 3 dni. Táto nežiaduca udalosť vyžadovala podávanie kortikosteroidov, ale neviedla k ukončeniu liečby atezolizumabom.

Myastenický syndróm

Myasténia gravis sa pozorovala u < 0,1 % (2/5 039) pacientov (vrátane 1 smrteľného prípadu), ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do jej nástupu bol 2,6 mesiaca (rozsah: 1,2 až 4 mesiace).

Imunitne sprostredkovaná pankreatitída

Pankreatitída vrátane vzostupu amylázy a lipázy sa pozorovala u 0,8 % (40/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 5 mesiacov (rozsah: 0 dní až 24,8 mesiaca). Medián trvania bol 24 dní (rozsah: 3 dni až 40,4+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Pankreatitída viedla k ukončeniu podávania atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientov. Pankreatitída vyžadujúca podávanie kortikosteroidov sa pozorovala u 0,2 % (8/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkovaná myokarditída

Myokarditída sa vyskytla u < 0,1 % (5/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U jedného z 5 pacientov v adjuvantnej liečbe NSCLC bola táto udalosť smrteľná. Medián času do jej nástupu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 1,5 až 4,9 mesiaca). Medián jej trvania bol 14 dní (rozsah: 12 dní až 2,8 mesiaca). Myokarditída viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 3 (< 0,1 %) pacientov. U troch (< 0,1 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkovaná nefritída

Nefritída sa vyskytla u 0,2 % (11/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab. Medián času do nástupu bol 5,1 mesiaca (rozsah: 3 dni až 17,5 mesiaca). Nefritída viedla k ukončeniu liečby atezolizumabom u 5 (≤ 0,1 %) pacientov. U piatich (0,1 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkovaná myozitída

Myozitída sa vyskytla u 0,6 % (32/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 3,5 mesiaca (rozsah: 12 dní až 11,5 mesiaca). Medián trvania bol 3,2 mesiaca (rozsah: 9 dní až 51,1+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Myozitída viedla k ukončeniu podávania atezolizumabu u 6 (0,1 %) pacientov. U desiatich (0,2 %) pacientov bolo nutné začať liečbu kortikosteroidmi.

Imunitne sprostredkované závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) sa vyskytli u 0,6 % (30/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. U jedného z 30 pacientov bola táto udalosť smrteľná. Medián času do nástupu bol 4,8 mesiaca (rozsah: 3 dni až 15,5 mesiaca). Medián trvania bol 2,4 mesiaca (rozsah: 1 deň až 37,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). SCAR viedli k ukončeniu liečby atezolizumabom u 3 (< 0,1 %) pacientov. SCAR vyžadujúce podávanie systémových kortikosteroidov sa pozorovali u 0,2 % (9/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitne sprostredkované poruchy perikardu

Poruchy perikardu sa vyskytli u 1% (49/5 039) pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián času do nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 6 dní až 17,5 mesiaca). Medián trvania bol 2,5 mesiaca (rozsah: 0 dní až 51,5+ mesiaca; + označuje cenzurovanú hodnotu). Poruchy perikardu viedli k prerušeniu liečby Tecentriqom u 3 (< 0,1 %) pacientov. Poruchy perikardu vyžadujúce použitie kortikosteroidov sa vyskytli u 0,2 % (7/5 039) pacientov.

Účinky triedy inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Počas liečby inými inhibítormi imunitných kontrolných bodov sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj počas liečby atezolizumabom: exokrinná pankreatická insuficiencia.

Imunogenita

Subkutánna lieková forma

V štúdii IMscin001 bol výskyt protilátok proti atezolizumabu objavujúcich sa počas liečby u pacientov liečených s.c. a i.v. Tecentriqom porovnateľný (19,5 % [43/221] a 13,9 % [15/108] v uvedenom poradí) po mediáne trvania liečby 2,8 mesiaca. Výskyt protilátok proti rHuPH20 objavujúcich sa počas liečby u pacientov liečených s.c. Tecentriqom bol 5,4 % (12/224). Klinický význam tvorby protilátok proti rHuPH20 po liečbe injekčným roztokom Tecentriq nie je známy.

Intravenózna lieková forma

Vo viacerých štúdiách fázy II a III sa u 13,1 % až 54,1 % pacientov vytvorili protilátky proti atezolizumabu (anti-atezolizumab antibodies, ADA) objavujúce sa počas liečby. Pacienti, u ktorých sa vytvorili ADA objavujúce sa počas liečby, mali na začiatku liečby celkovo horší zdravotný stav a charakteristiky ochorenia. Táto nerovnováha v zdravotnom stave a charakteristikách ochorenia na začiatku liečby môže zmiasť interpretáciu FK, analýz účinnosti a bezpečnosti. Na vyhodnotenie vplyvu ADA na účinnosť sa vykonali exploratívne analýzy prispôsobené na nerovnováhu v zdravotnom stave a charakteristikách ochorenia na začiatku liečby. Tieto analýzy nevylúčili možné zníženie prínosu účinnosti u pacientov, u ktorých sa vytvorili ADA, v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa ADA nevytvorili. Medián času do nástupu ADA bol v rozmedzí od 3 týždňov do 5 týždňov.

V celkovej populácii pacientov liečených atezolizumabom v monoterapii (N = 3 460) a v kombinovanej liečbe (N = 2 285) sa v prípade populácie s pozitivitou ADA v porovnaní s populáciou s negativitou ADA pozoroval nasledujúci výskyt nežiaducich udalostí (NU) v uvedenom poradí: NU 3. - 4. stupňa 46,2 % vs. 39,4 %, závažné nežiaduce udalosti 39,6 % vs. 33,3 %, NU vedúce k ukončeniu liečby 8,5 % vs. 7,8 % (pre monoterapiu); NU 3. - 4. stupňa 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežiaduce udalosti 43,9 % vs. 35,6 %, NU vedúce k ukončeniu liečby 22,8 % vs. 18,4 % (pre kombinovanú liečbu). Dostupné údaje však neumožňujú vyvodiť závery o možných nežiaducich reakciách.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť atezolizumabu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V klinickom skúšaní so 69 pediatrickými pacientmi (< 18 rokov) sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály a bezpečnostný profil bol porovnateľný s dospelými.

Starší pacienti

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti medzi pacientmi vo veku < 65 rokov, 65 - 74 rokov a 75 - 84 rokov, ktorí dostávali atezolizumab (intravenózny alebo subkutánny) v monoterapii. Údaje o pacientoch vo veku ≥ 85 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie významných záverov o tejto populácii.

V štúdii IMpower150 bol vek ≥ 65 rokov spojený so zvýšeným rizikom vzniku nežiaducich účinkov u pacientov dostávajúcich atezolizumab v kombinácii s bevacizumabom, karboplatinou a paklitaxelom.

Údaje o pacientoch v štúdiách IMpower150, IMpower133, IMpower110 a IMscin001 vo veku ≥ 75 rokov boli príliš obmedzené na vyvodenie záverov. V štúdii IPSOS u pacientov s NSCLC dostávajúcich prvú líniu liečby (1L), u ktorých nebola vhodná liečba na báze platiny, neboli žiadne celkové rozdiely v bezpečnostnom profile pri 1L atezolizumabom v monoterapii medzi vekovými podskupinami pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o predávkovaní atezolizumabom.

V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1). ATC kód: L01FF05.

Tecentriq injekčný roztok obsahuje liečivo atezolizumab, ktoré zaisťuje terapeutický účinok tohto lieku, a rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu (rHuPH20), čo je enzým používaný na zvýšenie disperzie a absorpcie koformulovaných látok, keď sa podávajú subkutánne.

Mechanizmus účinku

Ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1) môže byť exprimovaný na nádorových bunkách a/alebo na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách a môže sa podieľať na inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru. Väzba PD-L1 na receptory PD-1 a B7.1, ktoré sa nachádzajú na T-lymfocytoch a na antigén prezentujúcich bunkách, má za následok potlačenie aktivity cytotoxických T-lymfocytov, proliferáciu T-lymfocytov a produkciu cytokínov.

Atezolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá má Fc oblasť upravenú technikou génového inžinierstva, a ktorá sa viaže priamo na PD-L1 a poskytuje duálnu blokádu receptorov PD-1 a B7.1, uvoľňujúc PD-L1/PD-1 sprostredkovanú inhibíciu imunitnej odpovede vrátane reaktivácie protinádorovej imunitnej odpovede bez vzniku bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky. Atezolizumab neovplyvňuje interakciu medzi PD-L2 a PD-1 a preto môžu signály sprostredkované interakciou medzi PD-L2 a PD-1 pretrvávať.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uroteliálny karcinóm

Intravenózna lieková forma

IMvigor211 (GO29294): Randomizované skúšanie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC s predchádzajúcou chemoterapeutickou liečbou

Otvorená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy III (IMvigor 211) na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapiou (vinflunín, docetaxel alebo paklitaxel, podľa rozhodnutia skúšajúceho) sa uskutočnila u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po ukončení liečby na báze platiny. Pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze; aktívne metastázy v mozgu závislé od liečby kortikosteroidmi; ak im boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie; ak dostali systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Hodnotenie nádoru bolo vykonané každých 9 týždňov počas prvých 54 týždňov a následne každý 12. týždeň. Vzorky nádoru sa hodnotili prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 v bunkách imunitného systému infiltrujúcich nádor (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 931 pacientov. Pacienti boli randomizovaní (v pomere 1:1) do skupiny s atezolizumabom alebo chemoterapiou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa užívanej chemoterapie (vinflunín vs. taxán), podľa stavu expresie PD-L1 na IC (< 5 % vs. ≥ 5 %), podľa počtu prognostických rizikových faktorov (0 vs. 1 - 3) a metastáz v pečeni (áno vs. Nie). Prognostické rizikové faktory zahŕňali čas pred podaním chemoterapie < 3 mesiace, s výkonnostným stavom ECOG > 0 a hladinou hemoglobínu < 10 g/dl.

Atezolizumab sa podával vo fixnej dávke 1 200 mg formou intravenóznej infúzie každé 3 týždne. Nebola povolená žiadna redukcia dávky atezolizumabu. Pacienti boli liečení až do straty klinického prínosu, podľa posúdenia skúšajúceho alebo do neakceptovateľnej toxicity. Vinflunín sa podával v dávke 320 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Paklitaxel sa podával v dávke 175 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v priebehu 3 hodín v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Docetaxel sa podával v dávke 75 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Medián trvania liečby pre všetkých liečených pacientov bol 2,8 mesiaca pre skupinu s atezolizumabom; 2,1 mesiaca pre skupinu s vinflunínom a paklitaxelom a 1,6 pre skupinu s docetaxelom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby boli medzi liečebnými skupinami podľa primárnych analýz populácie dobre vyvážené. Medián veku bol 67 rokov (rozsah: 31 až 88 rokov), 77,1 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (72,1 %); 53,9 % z pacientov užívajúcich chemoterapiu dostávalo vinflunín; 71,4 % pacientov malo aspoň jeden nepriaznivý prognostický rizikový faktor a 28,8 % pacientov malo na začiatku liečby metastázy v pečeni. Výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (45,6 % pacientov) alebo 1 (54,4 % pacientov). Močový mechúr ako primárne miesto nádoru bol u 71,1 % pacientov a u 25,4 % pacientov to bol UC horných močových ciest. 24,2 % pacientov dostávalo iba adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu na báze platiny a progredovalo do 12 mesiacov.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti pre IMvigor211 je celkové prežívanie (overall survival, OS). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti hodnotené skúšajúcim podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov - (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v. 1.1 sú miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS), trvanie odpovede (duration of response, DOR). Porovnania s ohľadom na OS v liečebnom ramene a v kontrolnej skupine v populácii pacientov s IC2/3, IC1/2/3 a ITT (intention to treat, t. j. všetci zaradení pacienti) boli testované za použitia metodologickej procedúry hierarchickej fixnej sekvencie na základe stratifikovaného log-rank testu a obojstrannej alternatívnej hypotézy s hladinou 5 % nasledovne: krok 1) populácia pacientov s IC2/3; krok 2) populácia pacientov IC1/2/3; krok 3) populácia všetkých pacientov. Výsledky OS pre krok 2 a 3 sa môžu formálne testovať na štatistickú významnosť iba za podmienky, že výsledok v predchádzajúcom kroku bol štatisticky významný.

Medián sledovania prežívania je 17 mesiacov. Primárna analýza štúdie Imvigor 211 nesplnila svoj primárny cieľový ukazovateľ OS. Atezolizumab nepreukázal štatisticky významný prínos prežívania v porovnaní s chemoterapiou u predtým liečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC. V súlade s vopred špecifikovaným hierarchickým testujúcim poradím, populácia IC2/3 bola hodnotená ako prvá, s pomerom rizík (hazard ratio, HR) pre OS 0,87 (95 % IS: 0,63; 1,21; medián OS 11,1 mesiaca pri atezolizumabe vs. 10,6 mesiaca pri chemoterapii). Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu bola 0,41 a preto sú výsledky v tejto populácii považované za štatisticky nevýznamné. Následne nemohlo byť vykonané formálne testovanie štatistickej významnosti OS v populácii pacientov s IC1/2/3, ani v populácii všetkých pacientov a výsledky týchto analýz nemohli byť považované za exploratívne. Kľúčové výsledky v populácii všetkých pacientov sú zhrnuté v tabuľke 4. Kaplanova-Meierova krivka OS v populácii všetkých pacientov je uvedená v grafe 1.

V ITT populácii sa vykonala aktualizovaná exploratívna analýza prežívania s mediánom trvania následného sledovania prežívania 34 mesiacov. Medián OS bol 8,6 mesiaca (95 % IS: 7,8; 9,6) v skupine s atezolizumabom a 8,0 mesiacov (95 % IS: 7,2; 8,6) v skupine s chemoterapiou, s pomerom rizík 0,82 (95 % IS: 0,71; 0,94). V súlade s trendom pozorovaným v primárnej analýze pre 12-mesačné OS, boli u pacientov v ITT populácii pozorované numericky vyššie hodnoty 24-mesačného a 30-mesačného OS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou. Percento pacientov prežívajúcich po 24 mesiacoch (odhad KM) bolo 12,7 % v skupine s chemoterapiou a 22,5 % v skupine s atezolizumabom; a po 30 mesiacoch (odhad KM) bolo 9,8 % v skupine s chemoterapiou a 18,1 % v skupine s atezolizumabom.

Tabuľka 4: Súhrn účinnosti u všetkých pacientov (IMvigor211)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**atezolizumab (n = 467)**	**chemoterapia (n = 464)**
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	8,6	8,0
95 % IS	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-mesačný OS (%)**	39,2 %	32,4 %
Sekundárny a exploratívny cieľový ukazovateľ		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)		
Počet udalostí (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	2,1	4,0
95 % IS	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 462	n = 461
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % IS	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovedí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet čiastočných (neúplných) odpovedí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilizovaných ochorení (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 62	n = 62
Medián v mesiacoch ***	21,7	7,4
95 % IS	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie objektívnej odpovede; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

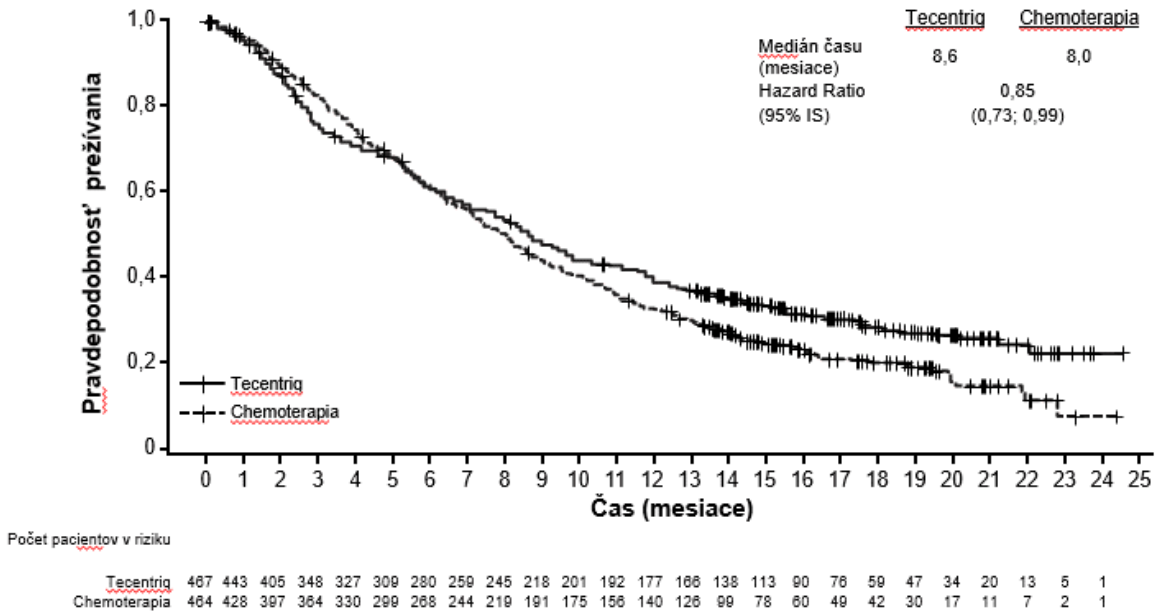
**Analýza OS vo všetkých populáciách pacientov bola vykonaná na základe stratifikovaného log-rank testu a výsledky sú uvedené len pre popisné účely (p = 0,0378); podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz, p-hodnota analýzy OS v celkovej populácii pacientov nemôže byť považovaná za štatisticky významnú.

‡ Stratifikované podľa chemoterapie (vinflunín vs. taxán), stav IC (< 5 % vs. ≥ 5 %), počet prognosticky rizikových faktorov (0 vs. 1 - 3) a metastáz v pečeni (áno vs. nie).

** Odhad na základe Kaplanovej-Meierovej krivky

*** Odpovede pretrvávali u 63 % respondentov v skupine s atezolizumabom a u 21 % respondentov v skupine s chemoterapiou.

Graf 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMvigor211)



IMvigor210 (*GO29293): Klinické skúšanie s jednou liečebnou skupinou predtým neliečených pacientov, pre ktorých nebola vhodná liečba cisplatinou a pacientov s uroteliálnym karcinómom predtým liečených chemoterapiou*

Multicentrické, medzinárodné klinické skúšanie fázy II s dvomi kohortami a s jednou liečebnou skupinou IMvigor210 sa uskutočnilo u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC (tiež známym ako uroteliálny karcinóm močového mechúra).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 438 pacientov, ktorí boli rozdelení do 2 kohort. Kohorta 1 zahŕňala predtým neliečených pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorí boli nevhodní alebo zdravotne nespôsobilí na chemoterapeutický režim na báze cisplatiny alebo mali progresiu ochorenia po minimálne 12 mesiacoch po liečbe neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny. Kohorta 2 zahŕňala pacientov, ktorí dostávali aspoň jeden chemoterapeutický režim na báze platiny na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického UC alebo mali progresiu ochorenia v priebehu 12 mesiacov liečby neoadjuvantnou chemoterapiou alebo adjuvantnou chemoterapiou na báze platiny.

V kohorte 1 bolo liečených 119 pacientov atezolizumabom v dávke 1 200 mg intravenóznou infúziou podávanou každé 3 týždne až do progresie ochorenia. Medián veku bol 73 rokov. Väčšina pacientov boli muži (81 %), väčšina pacientov boli belosi (91 %).

Kohorta 1 zahŕňala 45 pacientov (38 %) s výkonnostným stavom ECOG 0; 50 pacientov (42 %) s výkonnostným stavom ECOG 1 a 24 pacientov (20 %) s výkonnostným stavom ECOG 2; 35 pacientov (29 %) nemalo žiadne rizikové faktory podľa Bajorina (výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2 a viscerálne metastázy), 66 pacientov (56 %) malo jeden rizikový faktor podľa Bajorina a 8 pacientov (15 %) malo dva rizikové faktory podľa Bajorina, 84 pacientov (71 %) s poruchou funkcie obličiek (hodnota glomerulárnej filtrácie [GFR] < 60 ml/min) a 25 pacientov (21 %) s metastázami v pečeni.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v kohorte 1 bol potvrdený výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR), hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou (independent review facility - IRF) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov - RECIST v. 1.1.

Primárna analýza bola vykonaná po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania (follow-up) u všetkých pacientov. Medián trvania liečby bol 15,0 týždňov a medián trvania sledovania prežívania bol 8,5 mesiaca u všetkých pacientov. Preukázala sa klinicky relevantná ORR hodnotená IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1; avšak v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %, štatistická významnosť pre primárny cieľový ukazovateľ účinnosti nebola dosiahnutá. Potvrdené ORR podľa kritérií IRF-RECIST v. 1.1 boli 21,9 % (95 % IS: 9,3; 40,0) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 18,8 % (95 % IS: 10,9; 29,0) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %; a 19,3 % (95 % IS: 12,7; 27,6) u všetkých pacientov. Medián trvania odpovede (duration of response, DOR) nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s expresiou PD-L1, ani u všetkých zaradených pacientov. Údaje pre celkové prežívanie (overal survival, OS) s pomerom pacientov s udalosťou približne 40 % neboli k dispozícii. Medián OS vo všetkých podskupinách pacientov (expresia PD-L1 ≥ 5 % a ≥ 1 %) a u všetkých pacientov bol 10,6 mesiaca.

Pre kohortu 1 sa uskutočnila aktualizovaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 17,2 mesiaca a je zhrnutá v tabuľke 5. Medián DOR nebol dosiahnutý v žiadnej podskupine s PD-L1 expresiou a ani u všetkých pacientov.

Tabuľka 5 Súhrn aktualizovanej účinnosti (v kohorte 1 zo štúdie IMvigor210)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**expresia PD-L1 ≥ 5 % v IC**	**expresia PD-L1 ≥ 1 % v IC**	**všetci pacienti**
ORR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % IS	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % IS	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % IS	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s udalosťou (%)	3(33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (hodnotené IRF; kritéria RECIST v. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s udalosťou (%)	24 (75 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	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
Pacienti s udalosťou (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2;NE)	15,9 (10,4; NE)
1-ročná miera OS (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; IC = nádor infiltrujúce imunitné bunky; IRF = nezávislá hodnotiaca komisia; NE = nemožno odhadnúť; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

V čase finálnej analýzy v kohorte 1 mali pacienti medián následného sledovania prežívania 96,4 mesiaca. U pacientov s expresiou PD L1 ≥ 5 % (pacienti, ktorí sú zahrnutí do terapeutickej indikácie) bol medián OS 12,3 mesiaca (95 % IS: 6,0; 49,8).

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2 boli: potvrdená ORR, hodnotená IRF podľa kritérií RECIST v. 1.1 a ORR hodnotený skúšajúcim podľa modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabom v dávke 1 200 mg podávanej intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty klinického prínosu sa liečilo 310 pacientov. Primárna analýza kohorty 2 bola vykonaná až po uplynutí minimálne 24 týždňov následného sledovania všetkých pacientov. Štúdia

dosiahla kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti v kohorte 2 a preukázala štatisticky významné ORR podľa IRF-RECIST v. 1.1 hodnotenia a podľa mRECIST hodnotených skúšajúcim, v porovnaní s vopred špecifikovanou historickou kontrolnou mierou odpovede 10 %.

Pre kohortu 2 bola tiež vykonaná analýza s mediánom trvania sledovania prežívania 21,1 mesiaca. Potvrdená ORR podľa kritérií IRF-RECIST v 1.1 bola 28,0 % (95 % IS: 19,5; 37,9) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 19,3 % (95 % IS: 14,2; 25,4) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %, a 15,8 % (95 % IS: 11,9; 20,4) u všetkých pacientov. Potvrdená ORR podľa mRECIST hodnotená skúšajúcim bola 29,0 % (95 % IS: 20,4; 38,9) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 %; 23,7 % (95 % IS: 18,1; 30,1) u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %; a 19,7 % (95 % IS: 15,4; 24,6) u všetkých pacientov. Miera kompletnej odpovede podľa kritérií IRF-RECIST v. 1.1 v celej populácii pacientov bola 6,1 % (95 % IS: 3,7; 9,4).V kohorte 2 nebol dosiahnutý medián DOR v žiadnej z podskupín ani v celkovej populácii pacientov s expresiou PD-L1; dosiahol sa však u pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % (13,3 mesiaca; 95 % IS: 4,2; NE). Miera OS v 12. mesiaci bola u všetkých pacientov 37 %.

V čase finálnej analýzy v kohorte 2 mali pacienti medián následného sledovania prežívania 46,2 mesiaca. Medián OS bol 11,9 mesiaca (95 % IS: 9,0; 22,8) u pacientov s expresiou PD L1 ≥ 5 %, 9,0 mesiacov (95 % IS: 7,1; 11,1) u pacientov s expresiou PD L1 ≥ 1 % a 7,9 mesiaca (95 % IS: 6,7; 9,3) u všetkých pacientov.

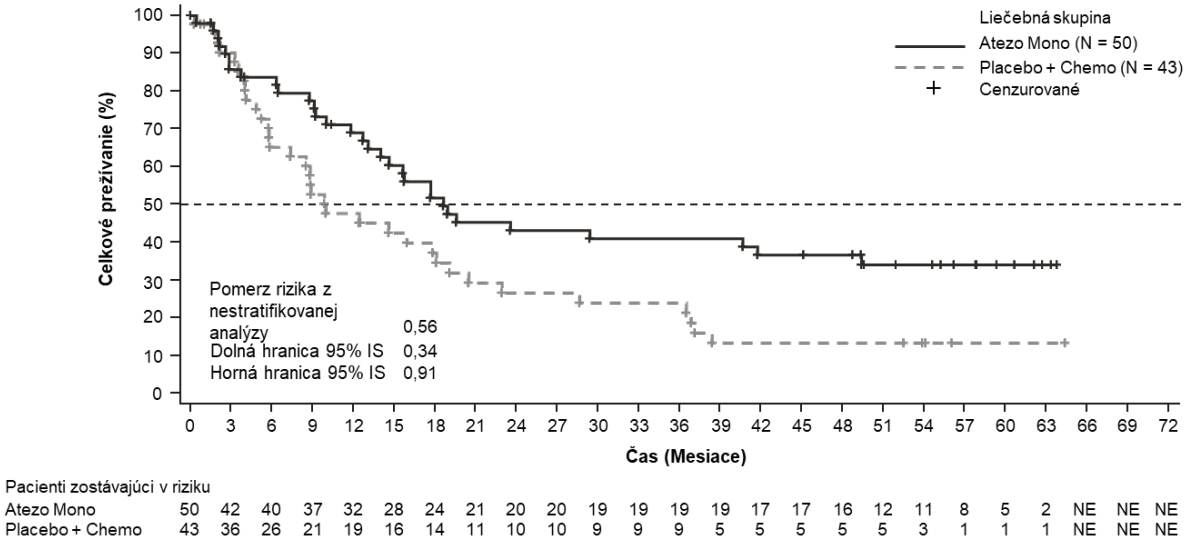
Imvigor130 (WO30070): Klinické skúšanie fázy III, v ktorom sa podával atezolizumab v monoterapii a v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pacientom s neliečeným, lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom

Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, čiastočne zaslepená (iba skupiny A a C) štúdia fázy III, IMvigor130, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu + kombinovanej chemoterapie na báze platiny (t. j. buď cisplatina, alebo karboplatina s gemcitabínom) v skupine A, alebo atezolizumabu v monoterapii (skupina B s otvorenou [*open-label*] liečbou) v porovnaní s placebom + kombinovanou chemoterapiou na báze platiny (skupina C) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým UC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu na metastatické ochorenie. Kombinovanými primárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) hodnotené skúšajúcim v skupine A a celkové prežívanie (OS) v skupine A v porovnaní so skupinou C a potom v skupine B v porovnaní so skupinou C, analyzované hierarchickým spôsobom. Celkové prežívanie nebolo štatisticky významné pri porovnaní skupiny A verzus skupiny C, a preto nebolo možné vykonať žiadne ďalšie formálne testovanie podľa vopred definovaného hierarchického poradia testovania.

Na základe odporúčania Nezávislej komisie pre monitorovanie údajov (independent Data Monitoring Committee, iDMC) bol po včasnom posúdení údajov o prežívaní ďalší zber údajov o pacientoch v skupine s atezolizumabom v monoterapii, ktorých nádor mal nízku expresiu PD-L1 (podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 [SP142] menej ako 5 % buniek imunitného systému bolo PD-L1 pozitívnych) zastavený, vzhľadom na sledovaný pokles celkového prežívania v tejto podskupine v neplánovanej skorej analýze, avšak k tomuto došlo po tom, ako bola prevažná väčšina pacientov už zaradená do štúdie.

Medzi 719 pacientmi zaradenými do skupiny s atezolizumabom v monoterapii (n = 360) a do skupiny so samotnou chemoterapiou (n = 359) bolo v uvedenom poradí 50 a 43 pacientov, u ktorých nebola vhodná liečba cisplatinou podľa Galskyho kritérií a u ktorých bola v nádore vysoká expresia PD-L1 (podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 [SP142] ≥ 5 % buniek imunitného systému bolo PD-L1 pozitívnych). V exploratívnej analýze v tejto podskupine pacientov bol nestratifikovaný HR pre OS 0,56 (95 % IS: 0,34; 0,91). Medián OS bol 18,6 mesiaca (95 % IS: 14,0; 49,4) v skupine s atezolizumabom v monoterapii vs. 10,0 mesiacov (95 % IS: 7,4; 18,1) v skupine so samotnou chemoterapiou (pozri graf 2).

Graf 2 Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba cisplatinou a u ktorých je v nádore vysoká expresia PD-L1 (skupina B vs. skupina C)



Pacienti zostávajúci v riziku																							
Atezo Mono	50	42	40	37	32	28	24	21	20	20	19	19	19	19	17	17	16	12	11	8	5	2	NE	NE	NE
Placebo + Chemo	43	36	26	21	19	16	14	11	10	10	9	9	9	5	5	5	5	5	3	1	1	1	NE	NE	NE

<u>*Nemalobunkový karcinóm pľúc*</u>

Adjuvantná liečba NSCLC vo včasnom štádiu

Intravenózna lieková forma

IMpower010 (GO29527): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s resekovaným NSCLC po chemoterapii na báze cisplatiny

Otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy III, GO29527 (IMpower010), sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC v štádiu IB (nádory ≥ 4 cm) – IIIA (kritéria k určeniu štádia podľa systému UICC [*Union for International Cancer Control*]/AJCC [*American Joint Committee on Cancer*], 7. vydanie).

Nasledujúce výberové kritériá definujú pacientov s vysokým rizikom recidívy, ktorí sú zaradení do terapeutickej indikácie a odzrkadľujú populáciu pacientov so štádiom II – IIIA podľa systému pre kritéria k určeniu štádia, 7. vydanie.

Veľkosť nádoru ≥ 5 cm; alebo nádory akejkoľvek veľkosti, ktoré sú buď sprevádzané štádiom N1 alebo N2; alebo nádory, ktoré sú invazívne do hrudníkových štruktúr (priamo napádajú parietálnu pleuru, hrudníkovú stenu, bránicu, bránicový nerv, mediastinálnu pleuru, parietálny perikard, mediastínum, srdce, veľké cievy, priedušnicu, recidivujúci laryngeálny nerv, pažerák, stavcové telo, karinu); alebo nádory, ktoré postihujú hlavný bronchus < 2 cm distálne od kariny, ale bez postihnutia kariny; alebo nádory, ktoré sú spojené s atelektázou alebo obštrukčnou pneumonitídou celých pľúc; alebo nádory so samostatným uzlom (uzlami) v rovnakom laloku alebo odlišným ipsilaterálnym lalokom ako primárny.

Štúdia nezahŕňala pacientov, ktorí mali štádium N2 s nádormi prenikajúcimi do mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, recidivujúceho laryngeálneho nervu, pažeráka, stavcového tela, kariny alebo s oddeleným nádorovým uzlom (uzlami) v inom ipsilaterálnom laloku.

Zaradených bolo celkovo 1 280 pacientov, ktorí boli po kompletnej resekcii nádoru a pre ktorých bolo vhodné podanie až 4 cyklov chemoterapie na báze cisplatiny. Chemoterapeutické režimy na báze cisplatiny sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Adjuvantné chemoterapeutické režimy (IMpower010)

Adjuvantná chemoterapia na báze cisplatiny: Cisplatina 75 mg/m^2 intravenózne v 1. deň každého 21-dňového cyklu s jedným z nasledujúcich liečebných režimov	Vinorelbín 30 mg/m^2 intravenózne, 1. a 8. deň
	Docetaxel 75 mg/m^{2}intravenózne, 1. deň
	Gemcitabín 1 250 mg/m^2 intravenózne, 1. a 8. deň
	Pemetrexed 500 mg/m^2 intravenózne, 1. deň (neskvamózny)

Po skončení chemoterapie na báze cisplatiny (až štyri cykly) bolo celkovo 1 005 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo najlepšej podpornej liečby (best supportive care, BSC) (skupina B). Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg i.v. infúziou každé 3 týždne počas 16 cyklov, pokiaľ nedošlo k recidíve ochorenia alebo k vzniku neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, štádia ochorenia, histológie a podľa stavu expresie PD-L1.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou. Nádor sa zhodnotil na začiatku štúdie pri randomizácii, potom sa hodnotil každé 4 mesiace počas prvého roku po 1. dni 1. cyklu, každých 6 mesiacov až do uplynutia piateho roku a potom každoročne.

V ITT populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 26 až 84) a 67 % pacientov bolo mužov. Väčšinu pacientov tvorili belosi (73 %) a 24 % bolo Ázijcov. Väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (78 %) a výkonnostný stav podľa ECOG pred začiatkom liečby bol 0 (55 %) alebo 1 (44 %). Celkovo 12 % pacientov malo ochorenie v štádiu IB, 47 % pacientov malo ochorenie v štádiu II a 41 % pacientov malo ochorenie v štádiu IIIA. Percento pacientov, u ktorých bola v nádore expresia PD-L1 ≥ 1 % TC a ≥ 50 % TC, meraná testom VENTANA PD-L1 (SP263), bolo 55 % a 26 % v uvedenom poradí.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez príznakov ochorenia (disease-free survival, DFS) hodnotené skúšajúcim. DFS bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu výskytu ktoréhokoľvek z nasledovného: prvá zdokumentovaná recidíva ochorenia, nový primárny NSCLC alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Primárnym cieľom účinnosti bolo vyhodnotiť DFS v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 1 % TC. Kľúčovými sekundárnymi cieľmi účinnosti bolo vyhodnotiť DFS v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC a celkové prežívanie (overall survival, OS) v ITT populácii.

V čase predbežnej analýzy DFS štúdia splnila svoj primárny cieľový ukazovateľ. V analýze pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (n = 209) bolo pozorované zlepšenie DFS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s BSC. Výsledky boli konzistentné v čase finálnej analýzy DFS, s mediánom následného sledovania 65 mesiacov.

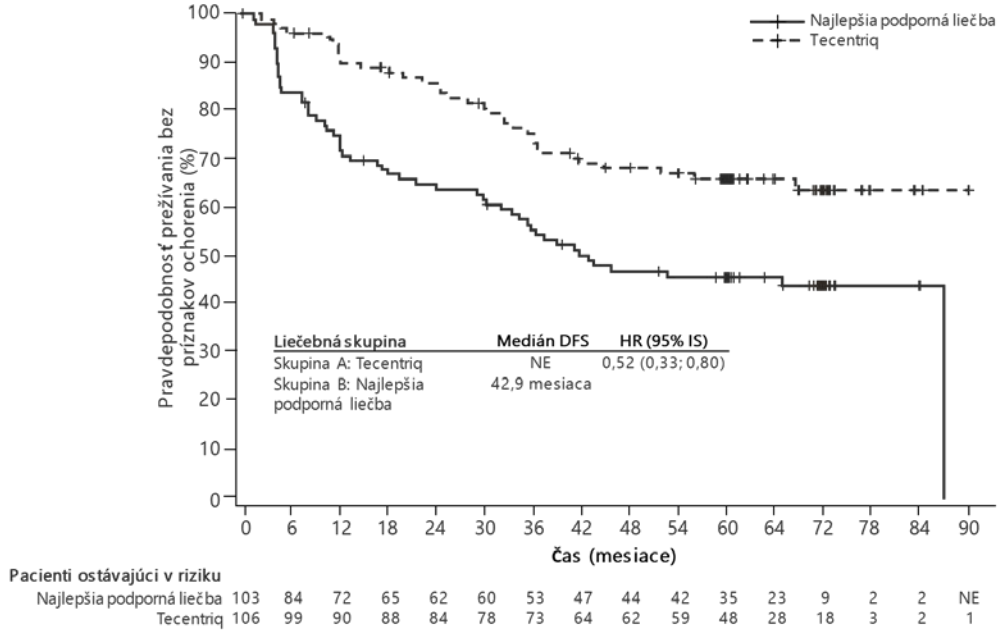
Kľúčové výsledky účinnosti pre DFS a OS týkajúce sa populácie pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK sú zhrnuté v tabuľke 7. Kaplanova-Meierova krivka DFS je uvedená v grafe 3.

Tabuľka 7: Súhrn účinnosti v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (IMpower010)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A** (Atezolizumab)	**Skupina B** (Najlepšia podporná liečba)
DFS hodnotené skúšajúcim*	n = 106	n = 103
Počet udalostí (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Medián trvania DFS (mesiace)	NE	42,9
95 % IS	(NE)	(32,0; NE)
Stratifikovaný‡ pomer rizík (95 % IS)	0,52 (0,33; 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Počet udalostí (%)	22 (20,8%)	41 (39,8 %)
Medián OS (mesiace)	NE	87,1
95 % IS	(NE)	(72,0; NE)
Stratifikovaný‡ pomer rizík (95 % IS)	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS = prežívanie bez príznakov ochorenia (disease-free survival); IS = interval spoľahlivosti; NE = nemožno odhadnúť
* Aktualizovaná analýza DFS a OS v čase uzávierky klinických údajov k 26. januáru 2024
‡ Stratifikovaný podľa štádia, pohlavia a histológie

Graf 3: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov ochorenia v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK (IMpower010)



Pozorované zlepšenie DFS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s BSC bolo konzistentne preukázané vo väčšine vopred špecifikovaných podskupín v populácii pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA a s expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC bez mutácií EGFR alebo prestavby ALK, ktoré zahŕňali tak pacientov s neskvamóznym NSCLC (nestratifikovaný HR 0,40, 95 % IS: 0,23; 0,70; medián DFS NE vs. 36,8 mesiaca), ako aj pacientov so skvamóznym NSCLC (nestratifikovaný HR 0,67, 95 % IS: 0,34; 1,32; medián DFS sa nedal odhadnúť).

Liečba prvej línie pokročilého NSCLC

Intravenózna lieková forma

IMpower150 (GO29436): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou, s bevacizumabom alebo bez neho, pacientom s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Otvorená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy III, IMpower150, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou, s bevacizumabom alebo bez neho, u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou, pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou, pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS a pacienti, ktorí mali zreteľnú nádorovú infiltráciu veľkých vnútrohrudných ciev alebo zreteľnú kavitáciu v pľúcnych léziách, potvrdené zobrazovacím vyšetrením. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa posudzovali s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 1 202 pacientov, ktorí boli randomizovaní (1:1:1) na podávanie jedného z liečebných režimov popísaných v tabuľke 8. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC.

Tabuľka 8 Intravenózne liečebné režimy (IMpower150)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
A	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg bw) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg bw)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg bw) + paklitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + karboplatina[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg bw)

[a] Atezolizumab sa podával až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho.
[b] Úvodná dávka paklitaxelu pre pacientov ázijskej rasy/ázijského etnického pôvodu bola 175 mg/m^2 z dôvodu vyššieho celkového výskytu hematologických toxicít u pacientov z ázijských krajín v porovnaní s pacientmi z iných ako ázijských krajín.
[c] Paklitaxel a karboplatina sa podávali počas až 4 alebo 6 cyklov, alebo až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé.
[d] Bevacizumab sa podával až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 31 až 90 rokov) a 60 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (82 %). Približne 10 % pacientov malo známu mutáciu EGFR, 4 % pacientov mali známe prestavby génu ALK, 14 % pacientov malo metastázy v pečeni na začiatku liečby a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (80 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (43 %) alebo 1 (57 %). 51 % pacientov malo expresie PD-L1 v nádore ≥ 1 % TC alebo ≥ 1 % IC a 49 % pacientov malo expresie PD-L1 v nádore < 1 % TC a < 1 % IC.

V čase záverečnej analýzy PFS bol medián trvania sledovania pacientov 15,3 mesiaca.
V ITT populácii, zahŕňajúcej pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK, ktorí predtým museli byť liečení inhibítormi tyrozínkinázy, sa preukázalo klinicky významné zlepšenie PFS v skupine A v porovnaní so skupinou C (HR 0,61, 95 % IS: 0,52; 0,72; medián PFS 8,3 vs. 6,8 mesiaca).

V čase predbežnej analýzy OS bol medián sledovania pacientov 19,7 mesiaca. Kľúčové výsledky tejto analýzy, ako aj z aktualizovaniej analýzy PFS v ITT populácii sú zhrnuté v tabuľkách 9 a 10. Kaplanova-Meierova krivka OS v ITT populácii je zobrazená v grafe 4. Graf 5 zhŕňa výsledky OS v ITT populácii a v podskupinách zadefinovaných podľa stavu expresie PD-L1. V grafoch 6 a 7 sú prezentované aj aktualizované výsledky PFS.

Tabuľka 9: Súhrn aktualizovaných údajov o účinnosti v ITT populácii (IMpower150)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A (Atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)**	**Skupina B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)**	**Skupina C (bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)**
Sekundárne cieľové ukazovatele[#]			
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 402	n = 400	n = 400
počet udalostí (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,7	8,4	6,8
95 % IS	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
stratifikovaný pomer rizika[‡^] (95 % IS)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-hodnota[1,2]	0,2194	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	24	38	20
Predbežná analýza OS*	n = 402	n = 400	n = 400
počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
median času do udalostí (mesiace)	19,5	19,8	14,9
95 % IS	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
stratifikovaný pomer rizík[‡^] (95 % IS)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-hodnota[1,2]	0,0983	0,006	
6-mesačné OS (%)	84	85	81
12-mesačné OS (%)	66	68	61
Celková najlepšia odpoveď[3]* (RECIST 1.1) hodnotená skúšajúcim	n = 401	n = 397	n = 393
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 % IS	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DOR* (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 163	n = 224	n = 158
medián v mesiacoch	8,3	11,5	6,0
95 % IS	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

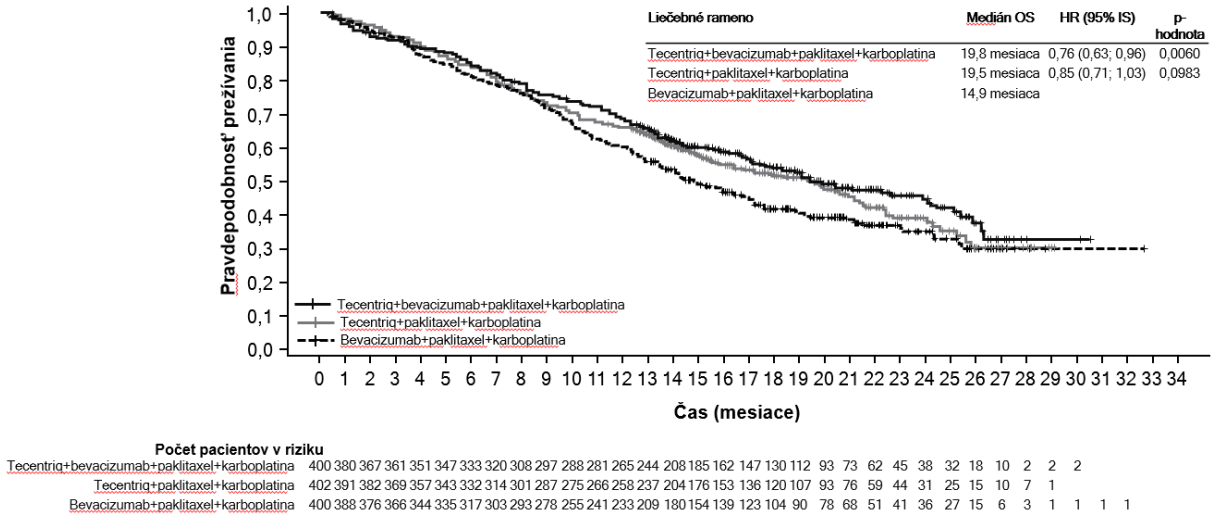
[#] Primárne cieľové koncové ukazovatele boli PFS a OS a boli analyzované v populácii ITT divokého typu (WT, wild-type), t. j. okrem pacientov s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK.
[1] Na základe stratifikovaného *log-rank* testu
[2] Na informačné účely; v ITT populácii neboli porovnania medzi skupinou B a skupinou C, ani medzi skupinou A a skupinou C doteraz formálne testované podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz
[3]Celková najlepšia odpoveď pre úplnú odpoveď a čiastočnú odpoveď
[‡] Stratifikovaný podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC
^ Skupina C je porovnávacia skupina pre všetky pomery rizík
* Aktualizovaná analýza PFS a predbežná analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 22. januáru 2018
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.
IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie.

Tabuľka 10: Súhrn aktualizovaných údajov o účinnosti pre skupinu A vs. Skupina B v ITT populácii (IMpower150)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 402	n = 400
počet udalostí (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,7	8,4
95 % IS	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
stratifikovaný pomer rizika‡^ (95 % IS)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-hodnota[1,2]	< 0,0001	
Predbežná analýza OS*	n = 402	n = 400
počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
median času do udalostí (mesiace)	19,5	19,8
95 % IS	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
stratifikovaný pomer rizík‡^ (95 % IS)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-hodnota[1,2]	0.3000	

[1] Na základe stratifikovaného *log-rank* testu
[2] Na informačné účely; v ITT populácii neboli zahrnuté porovnania medzi skupinou A a skupinou B podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz
‡ Stratifikovaný podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a stavu expresie PD-L1 na TC a IC
* Aktualizovaná analýza PFS a predbežná analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 22. januáru 2018
^ Skupina A je porovnávacia skupina pre všetky pomery rizík

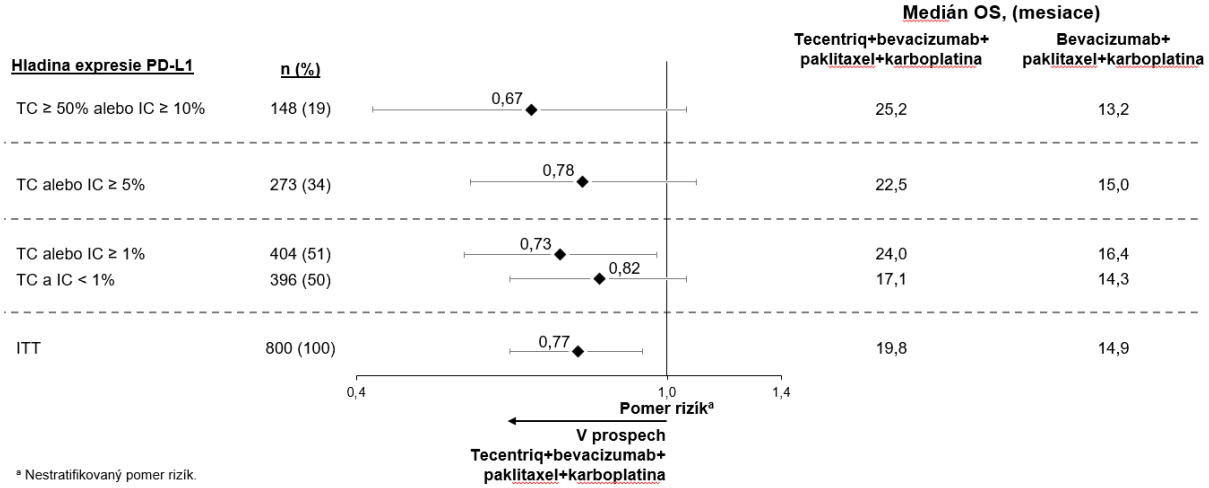
Graf 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v ITT populácii (IMpower150)



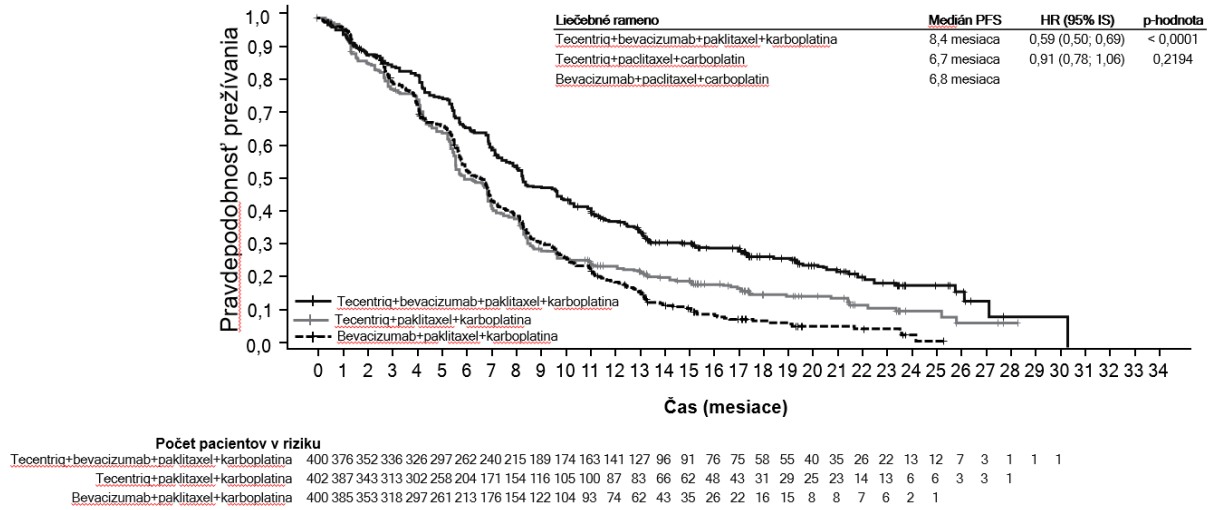
Počet pacientov v riziku

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

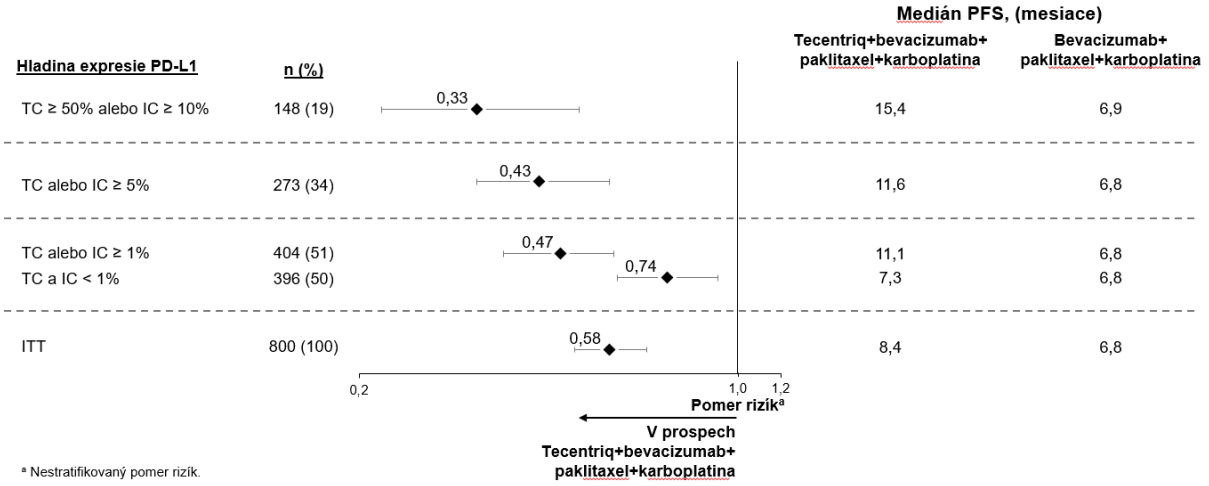
Graf 5: Stromový graf („forest plot“) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 v ITT populácii, skupiny B vs. C (IMpower150)



Graf 6: Kaplanova-Meierova krivka PFS v ITT populácii (IMpower150)



Graf 7: Stromový graf („forest plot“) prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa expresie PD-L1 v ITT populácii, skupiny B vs. C (IMpower150)



Analýzy vopred špecifikovaných podskupín vykonané v rámci predbežnej analýzy OS ukázali zlepšenie OS v skupine B v porovnaní so skupinou C, a to u pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK (pomer rizík [HR] 0,54; 95 % IS: 0,29; 1,03; medián OS NE vs. 17,5 mesiaca) a s metastázami v pečeni (pomer rizík [HR] 0,52; 95 % IS: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs. 9,4 mesiaca). Zlepšenie PFS sa preukázalo aj u pacientov s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK (HR: 0,55; 95 % IS: 0,35; 0,87; medián PFS 10 vs. 6,1 mesiaca) a s metastázami v pečeni (HR: 0,41; 95 % IS: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 mesiaca). OS boli u pacientov v podskupinách vo veku < 65 a ≥ 65 rokov podobné, v uvedenom poradí. Údaje o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii. Pri všetkých analýzach podskupín nebolo plánované formálne štatistické testovanie.

IMpower130 (GO29537): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou pacientom s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Otvorená, randomizovaná štúdia fázy III, GO29537 (IMpower130) sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou. Pacienti s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK mali predtým absolvovať liečbu inhibítormi tyrozínkinázy.

Pacienti boli usporiadaní podľa 7. vydania Amerického spoločného výboru pre rakovinu (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pacienti boli vylúčení, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze, ak im boli podané živé, oslabené očkovacie látky v priebehu 28 dní pred zaradením do štúdie, ak dostali systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie a ak mali aktívne alebo neliečené metastázy v CNS. Pacienti, ktorí predtým dostávali liečbu agonistami CD137 alebo liečbu blokádou imunitných kontrolných bodov (terapeutické protilátky anti-PD-1 a anti-PD-L1), neboli zaradení. Pacienti, ktorí predtým dostávali anti-CTLA-4 liečbu, však mohli byť zaradení do štúdie, pokiaľ bola posledná dávka podaná najmenej 6 týždňov pred zaradením do štúdie, a v minulosti sa u nich nevyskytli závažné imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti spôsobené anti-CTLA-4. (NCI CTCAE stupňa 3 a 4). Hodnotenie nádorov sa vykonalo každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. cykle a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa hodnotili s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) a na základe výsledkov sa zadefinovali jednotlivé podskupiny podľa stavu expresie PD-L1 pre nižšie opísané analýzy.

Pacienti vrátane tých s EGFR mutáciami alebo prestavbami ALK boli zaradení do štúdie a boli randomizovaní v pomere 2:1, aby dostali jeden z liečebných režimov opísaných v tabuľke 11. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, prítomnosti metastáz v pečeni a PD-L1 expresie na TC a IC. Pacienti dostávajúci liečebný režim B mohli po progresii ochorenia prejsť na monoterapiu atezolizumabom.

Tabuľka 11: Intravenózne liečebné režimy (IMpower130)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
A	Atezolizumab (1 200 mg)[a] + nab-paklitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + karboplatina (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	Nab-paklitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + karboplatina (AUC 6)[c]	Najlepšia podporná liečba alebo pemetrexed

[a] Atezolizumab sa podával až do straty klinického prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho
[b] Nab-paklitaxel sa podával v 1., 8. a 15. deň každého cyklu
[c] Nab-paklitaxel a karboplatina sa podávali počas 4 - 6 cyklov, alebo do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé

V skúmanej populácii (n = 679) definovanej ako ITT-WT boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 18 až 86 rokov). Väčšina pacientov boli muži (59 %) a belosi (90 %). Štrnásť celých sedem percent pacientov malo metastázy v pečeni na začiatku liečby a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (90 %). Väčšina pacientov mala výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby 1 (59 %) a expresiu PD-L1 < 1 % (približne 52 %). Spomedzi 107 pacientov v skupine B, ktorí mali po indukčnej terapii stabilizované ochorenie, čiastočnú (neúplnu) odpoveď alebo úplnu odpoveď na liečbu, dostalo 40 pacientov udržiavaciu liečbu pemetrexedom.

Primárna analýza bola vykonaná u všetkých pacientov okrem pacientov s mutáciami EGFR alebo prestavbami ALK, definovaných ako ITT-WT populácia (n = 679). Pacienti mali medián následného sledovania prežívania 18,6 mesiaca a preukázané zlepšenie OS a PFS s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou v porovnaní s kontrolnou skupinou. Kľúčové výsledky sú zhrnuté v tabuľke 12 a Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS sú uvedené v grafoch 8 a 10, v uvedenom poradí. Exploratívne výsledky pre OS a PFS podľa expresie PD-L1 sú zhrnuté v grafoch 9 a 11, v uvedenom poradí. Pacienti s metastázami v pečeni nevykazovali zlepšenie PFS ani OS s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou v porovnaní s nab-paklitaxelom a karboplatinou (HR 0,93; 95 % IS: 0,59; 1,47 pre PFS a HR 1,04; 95 % IS: 0,63; 1,72 pre OS).

Päťdesiatdeväť percent pacientov v skupine s nab-paklitaxelom a karboplatinou dostávalo akúkoľvek nádorovú imunoterapiu po progresii ochorenia, ktorá zahŕňala atezolizumab ako skríženú liečbu (41 % všetkých pacientov), v porovnaní so 7,3 % pacientov v skupine s atezolizumabom, nab-paklitaxelom a karboplatinou.

V exploratívnej analýze s dlhším následným sledovaním (medián: 24,1 mesiaca) sa medián OS pre obe skupiny v porovnaní s primárnou analýzou nezmenil, s HR = 0,82 (95 % IS: 0,67; 1,01).

Tabuľka 12: Súhrn účinnosti z IMpower130 v primárnej analýze (ITT-WT populácia)

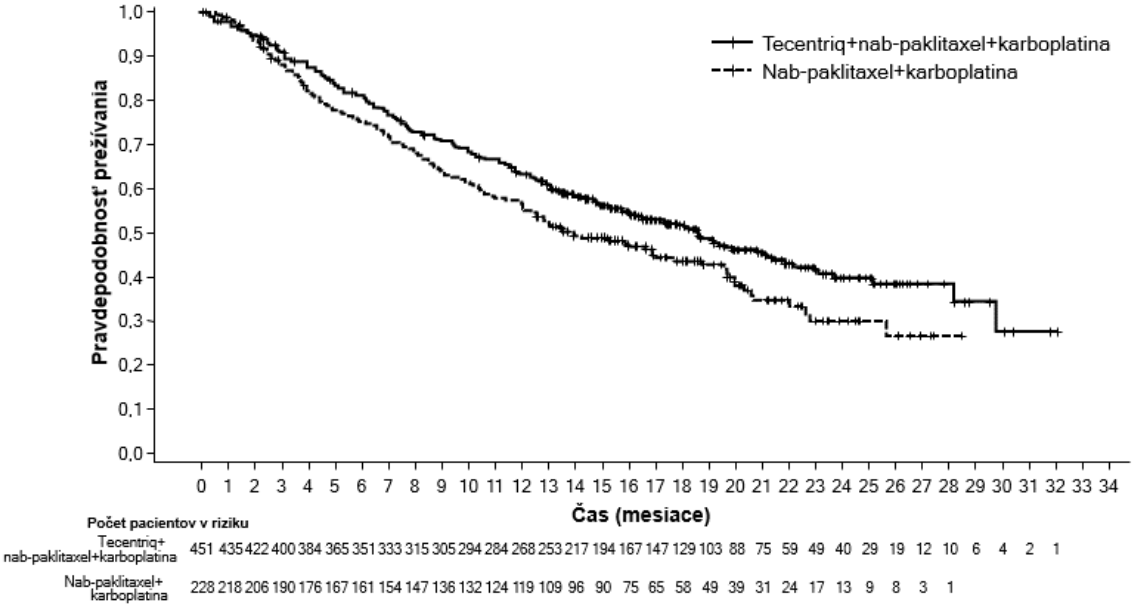
Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Skupina A atezolizumab+ nab-paklitaxel+ karboplatina**	**Skupina A Nab-paklitaxel+ karboplatina**
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS	n = 451	n = 228
počet úmrtí (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
medián času do udalostí (mesiace)	18,6	13,9
95 % IS	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-hodnota	0,033	
12-mesačné OS (%)	63	56
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 451	n = 228
počet udalostí (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
medián trvania PFS (mesiace)	7,0	5,5
95 % IS	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-hodnota	< 0,0001	
12-mesačné OS (%)	29	14
Iné cieľové ukazovatele		
ORR (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim^	n = 447	n = 226
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 % IS	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DOR (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim	n = 220	n = 72
medián v mesiacoch	8,4	6,1
95 % IS	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

ǂ stratifikovaný podľa pohlavia a expresie PD-L1 na TC a IC

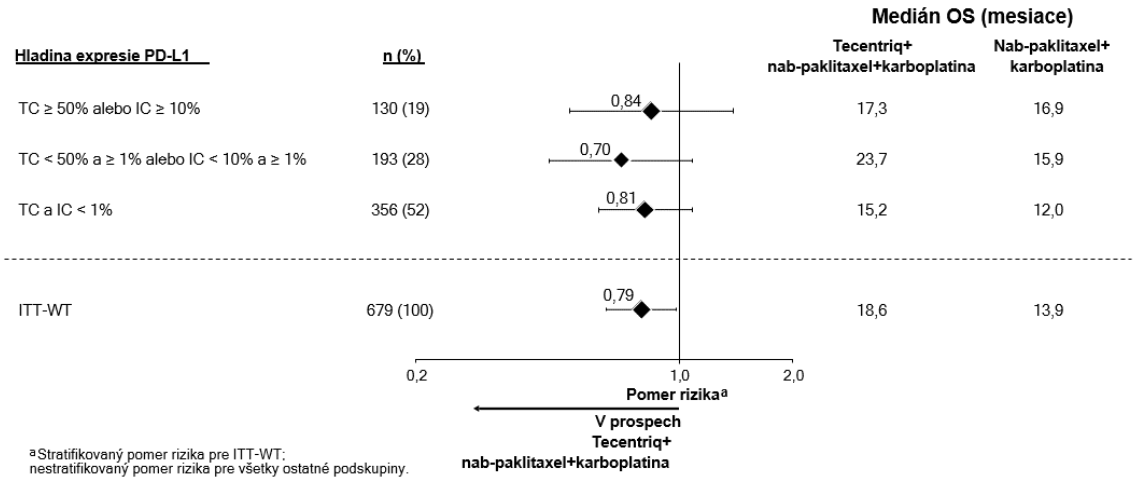
^ potvrdené ORR a DOR sú exploratívne cieľové ukazovatele

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu solídnych tumorov, verzia 1.1., IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie

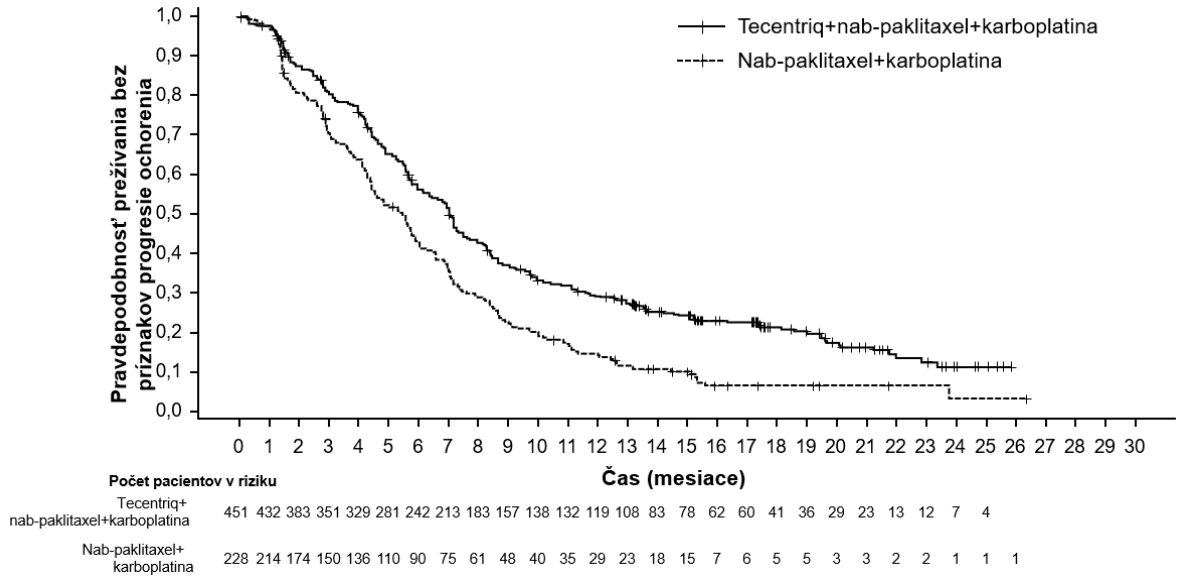
Graf 8: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMpower130)



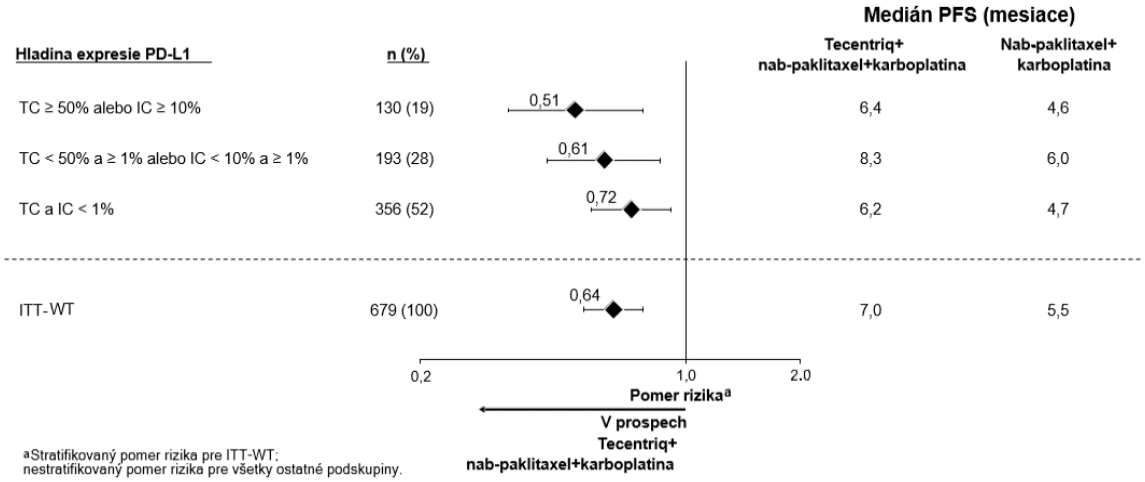
Graf 9: Stromový graf (forest plot) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 (IMpower130)



Graf 10: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia (IMpower130)



Graf 11: Stromový graf (forest plot) prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa expresie PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s metastatickým NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou

Otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy III, IMpower110, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu u pacientov s metastatickým NSCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou. Pacienti mali expresiu PD-L1 ≥ 1% TC (PD-L1 sfarbil ≥ 1 % nádorových buniek) alebo ≥ 1 % IC (PD-L1 sfarbil nádor infiltrujúce bunky pokrývajúce ≥ 1 % plochy nádoru), stanovenú testom VENTANA PD-L1 (SP142).

Celkovo 572 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo chemoterapie (skupina B). Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho, alebo do vzniku neprijateľnej toxicity. Chemoterapeutické režimy sú uvedené v tabuľke 13. Randomizácia bola stratifikovaná podľa pohlavia, výkonnostného stavu ECOG, histológie a podľa stavu expresie PD-L1 na TC a IC.

Tabuľka 13: Chemoterapeutické intravenózne liečebné režimy (IMpower110)

Liečebný režim	**Indukčná liečba (štyri alebo šesť 21-dňových cyklov)**	**Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)**
B (neskvamózny NSCLC)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + pemetrexed[a] (500 mg/m²) ALEBO karboplatina[a](AUC 6) + pemetrexed[a] (500 mg/m²)	Pemetrexed[b,d] (500 mg/m²)
B (skvamózny NSCLC)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + gemcitabín[a,c] (1 250 mg/m²) ALEBO karboplatina[a] (AUC 5) + gemcitabín[a,c] (1 000 mg/m²)	Najlepšia podporná liečba[d]

[a] Cisplatina, karboplatina, pemetrexed a gemcitabín sa podávajú počas až 4 alebo 6 cyklov, alebo až do progresie ochorenia, alebo do neprijateľnej toxicity
[b] Pemetrexed sa podáva ako udržiavacia liečba každých 21 dní až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity
[c] Gemcitabín sa podáva v 1. a 8. deň každého cyklu
[d] Nebol povolený prechod z kontrolnej skupiny (chemoterapia na báze platiny) do skupiny s atezolizumabom (skupina A)

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred randomizáciou, pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou, pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % TC alebo ≥ 1 % IC, ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 554), boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64,5 roka (rozsah: 30 až 87) a 70 % pacientov bolo mužského pohlavia. Väčšina pacientov boli belosi (84 %) a Ázijci (14 %). Väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (87 %) a výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (36 %) alebo 1 (64 %). Celkovo 69 % pacientov malo neskvamózne ochorenie a 31 % pacientov malo skvamózne ochorenie. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC), ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 205), boli vo všeobecnosti reprezentívne pre širšiu skúmanú populáciu a medzi liečebnými skupinami boli dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (overall survival, OS). V čase predbežnej analýzy OS sa u pacientov s vysokou expresiou PD-L1, ktorí nemali mutácie EGFR ani prestavby génu ALK (n = 205), preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na podávanie atezolizumabu (skupina A) v porovnaní s chemoterapiou (skupina B) (HR 0,59, 95 % IS: 0,40; 0,89; medián OS 20,2 mesiaca vs 13,1 mesiaca), pričom p-hodnota (obojstranný test) bola 0,0106. Medián trvania sledovania prežívania u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 bol 15,7 mesiaca.

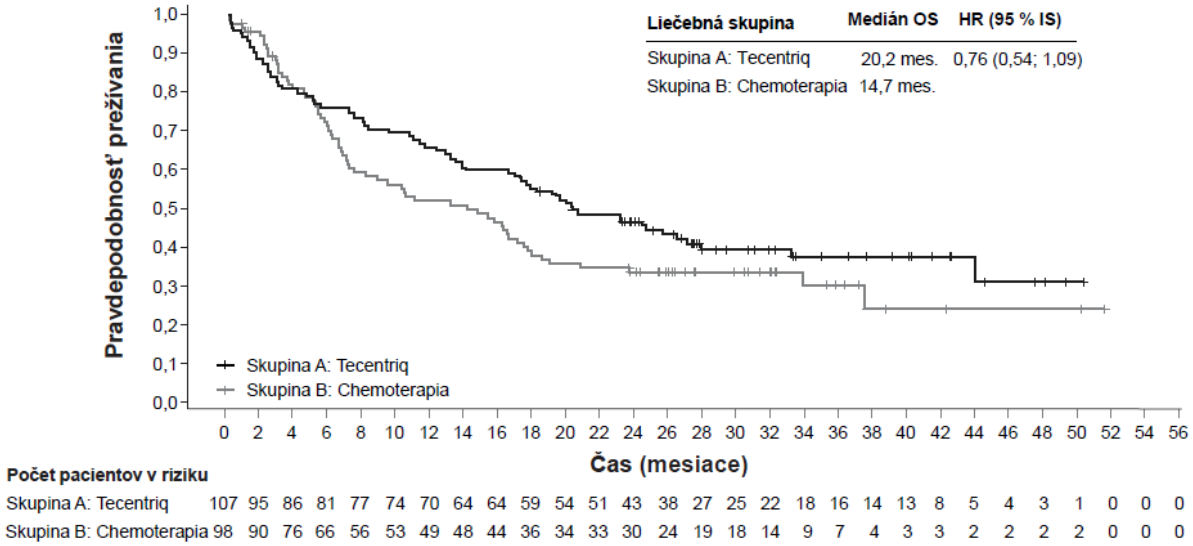
V exploratívnej analýze OS vykonanej po dlhšom sledovaní (medián: 31,3 mesiaca) týchto pacientov bol medián OS v skupine s atezolizumabom nezmenený v porovnaní s primárnou predbežnou analýzou OS (20,2 mesiaca) a v skupine s chemoterapiou bol na úrovni 14,7 mesiaca (HR 0,76, 95 % IS: 0,54; 1,09). Kľúčové výsledky exploratívnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 14. Kaplanove-Meierove krivky OS a PFS u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 sú uvedené v grafe 12 a v grafe 13. V priebehu prvých 2,5 mesiaca sa úmrtie vyskytlo u vyššieho podielu pacientov v skupine s atezolizumaborm (16/107, 15,0 %) v porovnaní so skupinou s chemoterapiou (10/98, 10,2 %). Špecifický/-é faktor/-y súvisiaci/-e so včasnými úmrtiami sa nepodarilo identifikovať.

Tabuľka 14: Súhrn účinnosti u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)

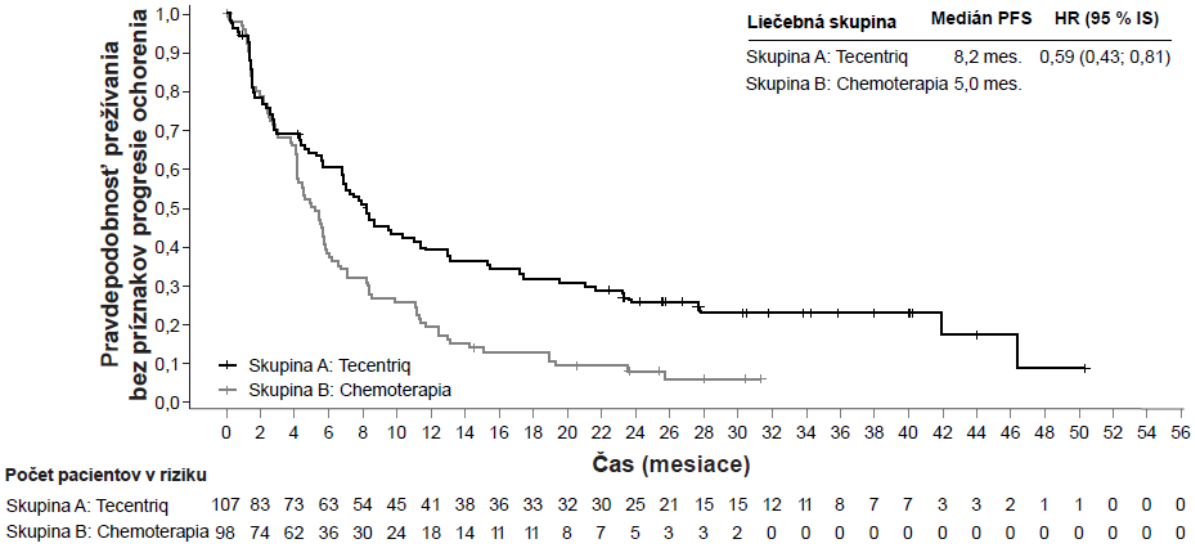
Cieľové ukazovatele účinnosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (chemoterapia)
Primárny cieľový ukazovateľ		
Celkové prežívanie	n = 107	n = 98
Počet úmrtí (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	20,2	14,7
95 % IS	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-mesačné OS (%)	66,1	52,3
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)	n = 107	n = 98
Počet udalostí (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	8,2	5,0
95 % IS	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifikovaný pomer rizík‡ (95 % IS)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-mesačné PFS (%)	39,2	19,2
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 % IS	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Počet úplných odpovedí (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Počet čiastočných odpovedí (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Medián v mesiacoch	38,9	8,3
95 % IS	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Stratifikovaný podľa pohlavia a výkonnostného stavu ECOG (0 vs 1)
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť.

Graf 12: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Graf 13: Kaplanova--Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Pozorované zlepšenie OS v skupine s atezolizumabom v porovnaní so skupinou s chemoterapiou bolo konzistentne preukázané naprieč podskupinami u pacientov s vysokou expresiou PD-L1 vrátane pacientov s neskvamóznym NSCLC (pomer rizika [HR] 0,62, 95 % IS: 0,40; 0,96; medián OS 20,2 vs 10,5 mesiaca) aj pacientov so skvamóznym NSCLC (HR 0,56, 95 % IS: 0,23; 1,37; medián OS nebol dosiahnutý vs 15,3 mesiaca). Údaje týkajúce sa pacientov vo veku ≥ 75 rokov a pacientov, ktorí nikdy neboli fajčiarmi, sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o týchto podskupinách.

Štúdia IPSOS (MO29872): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s predtým neliečeným lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny

Otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III, MO29872 (IPSOS), sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s chemoterapeutickým režimom s jedným liečivom (vinorelbín alebo gemcitabín podľa rozhodnutia skúšajúceho) u predtým neliečených pacientov s pokročilým alebo recidivujúcim (štádium IIIB [podľa 7. vydania AJCC], ochorenie nekorigovateľné multimodálnou liečbou) alebo metastatickým (štádium IV) NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny.

Nasledujúce výberové kritériá definujú pacientov, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny, ktorí sú zaradení do terapeutickej indikácie: pacienti vo veku > 80 rokov, alebo s výkonnostným stavom ECOG 3, alebo pacienti s ECOG PS 2 v kombinácii s významnými komorbiditami, alebo starší vek (≥ 70 rokov) v kombinácii s významnými komorbiditami. Významné komorbidity sa týkajú porúch srdca alebo srdcovej činnosti, porúch nervového systému, psychických porúch, porúch ciev, porúch obličiek, porúch metabolizmu a výživy alebo pľúcnych porúch, ktoré kontraindikujú liečbu na báze platiny, na základe hodnotenia ošetrujúcim lekárom.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti mladší ako 70 rokov, ktorí mali ECOG PS 0 alebo 1; pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky alebo systémové imunosupresívne lieky počas 4 týždňov pred randomizáciou. Zo štúdie boli vylúčení aj pacienti s mutáciami EGFR alebo s prestavbami ALK. Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie atezolizumabu (skupina A), alebo chemoterapie (skupina B). Atezolizumab sa podával vo fixnej dávke 1 200 mg formou intravenóznej infúzie každé 3 týždne. Chemoterapeutické režimy sú opísané v tabuľke 15. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia podľa RECIST v. 1.1 alebo do vzniku neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa histológie (skvamózny/neskvamózny), expresie PD-L1 (stav expresie PD-L1 podľa imunohistochemickej analýzy s použitím testu VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 alebo IC3 vs TC0/1/2 a IC0/1/2 vs neznámy) a metastáz v mozgu (áno/nie).

Tabuľka 15: Liečebné režimy (IPSOS)

Liečebný režim	
A	Atezolizumab 1 200 mg podaných i.v. infúziou v 1. deň každého 21-dňového cyklu.
B	Vinorelbín: 25 - 30 mg/m^2 podaných i.v. infúziou alebo 60 - 80 mg/m^2 podaných perorálne v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu, alebo v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu, alebo podávaných raz za týždeň, alebo gemcitabín: 1 000 - 1 250 mg/m^2 podaných i.v. infúziou v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu, alebo v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 453 pacientov (ITT populácia). Populáciu pacientov tvorili prevažne belosi (65,8 %) a muži (72,4 %). Medián veku pacientov bol 75 rokov a 72,8 % pacientov bolo vo veku 70 rokov alebo starší. Podiel pacientov s ECOG PS 0, 1, 2 a 3 bol 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % a 7,5 % v uvedenom poradí. Celkovo 13,7 % pacientov malo ochorenie v štádiu IIIB nekorigovateľné multimodálnou liečbou a 86,3 % pacientov malo ochorenie v štádiu IV. Percento pacientov, u ktorých bola v nádore expresia PD-L1 < 1 % TC, 1 - 49 % TC a ≥ 50 % TC, meraná testom VENTANA PD-L1 (SP263), bolo 46,8 %, 28,7 % a 16,6 % v uvedenom poradí, kým 7,9 % pacientov malo neznámy stav expresie PD-L1.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo celkové prežívanie (OS). V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania sledovania 41,0 mesiacov. Výsledky účinnosti sú prezentované v tabuľke 16 a grafe 14.

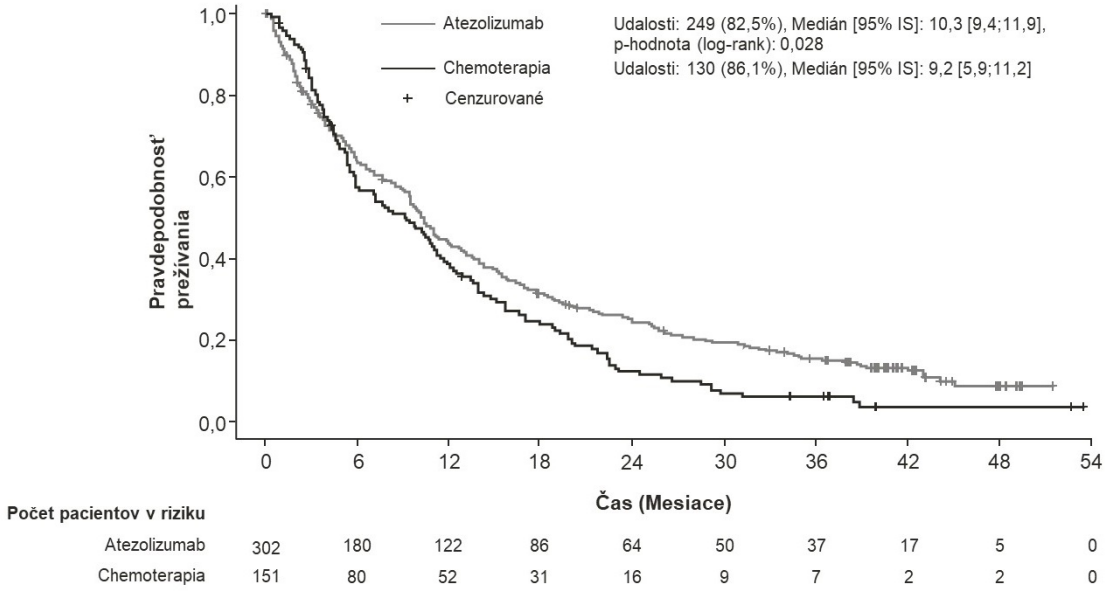
Tabuľka 16: Súhrn účinnosti u pacientov s NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny (IPSOS)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Atezolizumab (N = 302)	Chemoterapia (N = 151)
Primárny cieľový ukazovateľ		
OS		
Počet udalostí (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Medián času do udalostí (mesiace) (95 % IS)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	p = 0,028	
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim		
Počet udalostí (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Medián trvania PFS (mesiace) (95 % IS)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST 1.1)		
Medián v mesiacoch (95 % IS)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.

ǂ Odhadovaný pomer rizika a 95 % IS získané z Coxovho modelu s liečebnou skupinou ako kovariantom. Pre stratifikovanú analýzu sa ako stratifikačné faktory pridali histologický podtyp, stav PD-L1 IHC a mozgové metastázy (áno/nie).

Graf 14: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s NSCLC, u ktorých nie je vhodná chemoterapia na báze platiny (IPSOS)



Liečba druhej línie NSCLC

Subkutánna lieková forma

IMscin001 (BP40657): Randomizované klinické skúšanie fázy Ib/III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou obsahujúcou platinu

Otvorená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy Ib/III, BP40657 (IMscin001), sa uskutočnila na zhodnotenie farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti s.c. Tecentriqu v porovnaní s intravenóznym atezolizumabom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí neboli vystavení nádorovej imunoterapii (cancer immunotherapy, CIT) a u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba na báze platiny. IMscin001 bola usporiadaná tak, aby preukázala noninferioritu hodnoty C_{trough} atezolizumabu v sére v 1. cykle (pred podaním dávky v 2. cykle) a modelom predpovedanej hodnoty AUC od 0. do 21. dňa v 1. cykle pre s.c. atezolizumab v porovnaní s i.v. atezolizumabom (kombinovaný primárny cieľový ukazovateľ). Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali účinnosť [prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS), miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), celkové prežívanie (overall survival, OS), trvanie odpovede (duration of response, DOR)] a bezpečnosť.

V 2. časti (fáza III) bolo celkovo 371 pacientov zaradených do štúdie a randomizovaných na podávanie buď 1 875 mg s.c. Tecentriqu každé tri týždne (Q3W), alebo 1 200 mg intravenózneho atezolizumabu Q3W. Nebolo povolené žiadne zníženie dávky.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí mali aktívne metastázy v mozgu alebo metastázy v mozgu závislé od liečby kortikosteroidmi; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou.

Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 27 až 85 rokov) a 69 % pacientov bolo mužov. Väčšinu pacientov tvorili belosi (67 %). Približne dve tretiny pacientov (65 %) mali neskvamózne ochorenie, 5 % malo známu mutáciu EGFR, 2 % mali známe prestavby génu ALK, 40 % malo potvrdenú prítomnosť PD-L1 (TC $\geq$ 1 % a/alebo IC $\geq$ 1 %), 16 % malo neaktívne metastázy v CNS na začiatku liečby, 26 % malo výkonnostný stav podľa ECOG (ECOG PS) 0,74 % malo ECOG PS 1 a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (70 %). 80 % dostalo jeden predchádzajúci liečebný režim.

V čase primárnej analýzy bol medián sledovania prežívania 4,7 mesiaca a údaje o OS ešte neboli konečné. V skupine so s.c. Tecentriqom bolo 86 (35 %) úmrtí a v skupine s intravenóznym atezolizumabom bolo 37 (30 %) úmrtí. *Post hoc* aktualizovaná analýza sa vykonala 9 mesiacov po primárnej analýze, pričom medián sledovania prežívania bol 9,5 mesiaca. Výsledky účinnosti z aktualizovaných analýz sú zhrnuté nižšie v tabuľke 17.

Tabuľka 17: Súhrn aktualizovaných analýz účinnosti (IMscin001)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	s.c. Tecentriq	i.v. Tecentriq
ORR (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 245	n = 124
Počet pacientov s potvrdenou odpoveďou na liečbu (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95 % IS	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
PFS (RECIST v1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 247	n = 124
Počet udalostí (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Počet udalostí (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Medián (mesiace) (95 % IS)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie;
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1
* deskriptívne analýzy

Intravenózna lieková forma

OAK (GO28915): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrické, medzinárodné, otvorené, randomizované klinické skúšanie fázy III, OAK, sa uskutočnilo na posúdenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, u ktorých nastala progresia ochorenia počas liečebného režimu na báze platiny alebo po ňom. Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze, aktívnymi alebo od kortikosteroidov závislými metastázami v mozgu a pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 28 dní pred zaradením do štúdie, a pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred zaradením do štúdie. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 36 týždňov a následne každých 9 týždňov. Vzorky nádoru sa posudzovali prospektívne s ohľadom na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (TC) a na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC).

Celkovo bolo do štúdie zaradených 1 225 pacientov a podľa plánu analýzy bolo prvých 850 pacientov zaradených do primárnej analýzy účinnosti. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa stavu expresie PD-L1 na IC, podľa počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a podľa histológie. Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie atezolizumabu alebo docetaxelu.

Atezolizumab sa podával ako fixná dávka 1 200 mg intravenóznou infúziou každé 3 týždne. Zníženie dávky nebolo povolené. Pacienti sa liečili až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho. Docetaxel bol podávaný v dávke 75 mg/m^2 intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia. U všetkých liečených pacientov bol medián trvania liečby 2,1 mesiaca v ramene s docetaxelom a 3,4 mesiaca v ramene s atezolizumabom.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie primárne analyzovanej populácie boli medzi liečebnými ramenami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 85), a 61 % pacientov boli muži. Väčšina pacientov boli belosi (70 %). Približne tri štvrtiny pacientov mali histologicky potvrdené neskvamózne ochorenie (74 %), 10 % pacientov malo známu mutáciu EGFR, 0,2 % pacientov malo známu prestavbu génu ALK, 10 % pacientov malo CNS metastázy na začiatku liečby a väčšina pacientov v súčasnosti alebo v minulosti fajčila (82 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (37 %) alebo 1 (63 %). 75 % pacientov dostávalo len jeden predchádzajúci liečebný režim na báze platiny.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Kľúčové výsledky tejto štúdie s mediánom následného sledovania prežívania 21 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 18. Kaplanova-Meierova krivka pre OS v populácii všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT) sú zobrazené v grafe 15. Graf 16 predstavuje zhrnutie výsledkov OS v populácii ITT a v podskupinách PD-L1, a zobrazuje OS ako prínos liečby atezolizumabom vo všetkých podskupinách vrátane pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabuľka 18: Súhrn účinnosti primárne analyzovanej populácie (všetci pacienti)* (OAK)

Cieľový ukazovateľ účinnosti	**Atezolizumab (n = 425)**	**Docetaxel (n = 425)**
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	13,8	9,6
95 % IS	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12-mesačné OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-mesačné OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundárne cieľové ukazovatele		
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)		
Počet úmrtí (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	2,8	4,0
95 % IS	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % IS)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)		
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % IS	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR hodnotené skúšajúcim (RECIST 1.1)	n = 58	n = 57
Medián v mesiacoch	16,3	6,2
95 % IS	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; NE = nemožno odhadnúť; ORR = miera objektívnej odpovede; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritéria hodnotenia odpovede na liečbu solídnych tumorov, verzia 1.1.

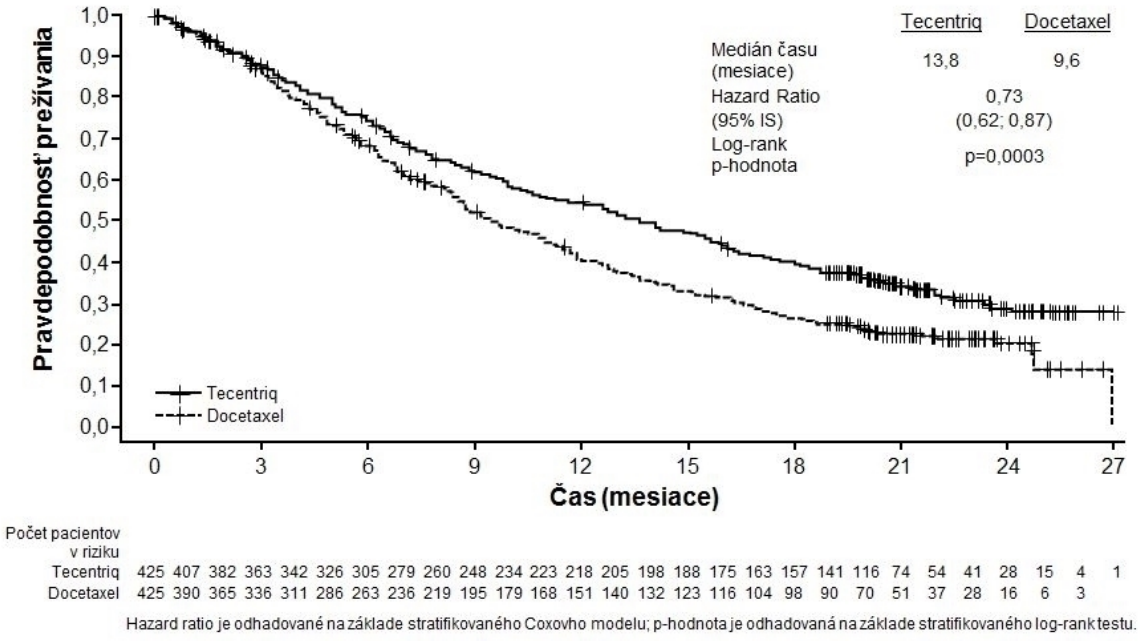
*primárne analyzovaná populácia pozostáva z prvých 850 randomizovaných pacientov

‡ stratifikovaný podľa expresie PD-L1 v nádor infiltrujúcich imunitných bunkách, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie

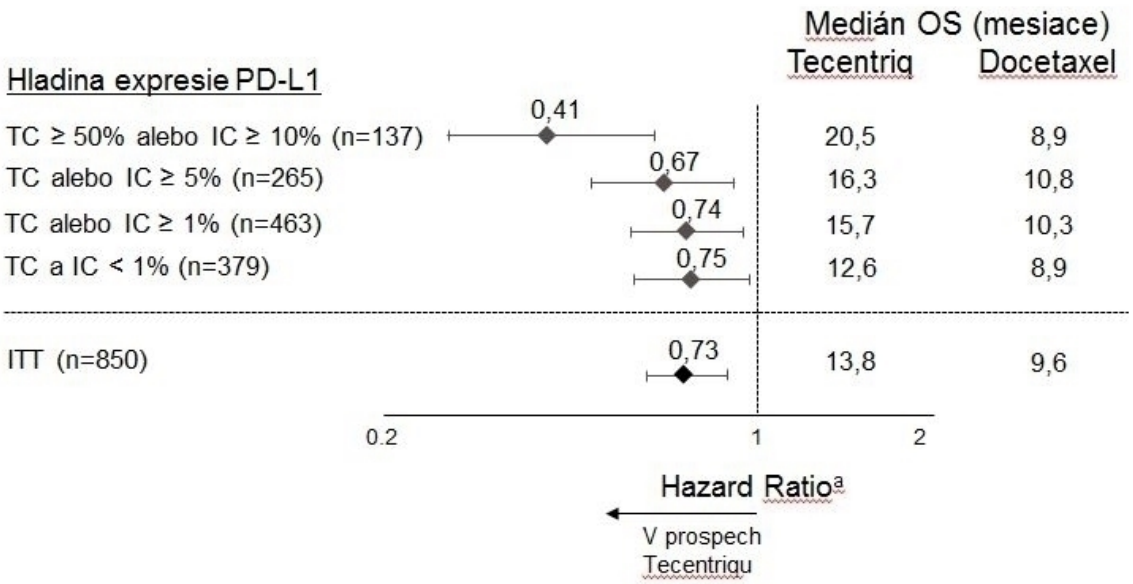
** na základe stratifikovaného *log-rank* testu

*** na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu

Graf 15: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania v primárne analyzovanej populácii (všetci pacienti) (OAK)



Graf 16: Stromový graf (forest plot) celkového prežívania podľa expresie PD-L1 v primárne analyzovanej populácii (OAK)



[a]Stratifikované HR pre ITT a TC alebo IC ≥ 1 %. Nestratifikované HR pre ďalšie exploratívne podskupiny.

Zlepšenie OS bolo pozorované v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom, u pacientov s neskvamóznym NSCLC (pomer rizika [HR] 0,73; 95 % IS: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 vs. 11,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí), ako aj u pacientov so skvamóznym NSCLC (HR 0,73; 95 % IS: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 voči 7,7 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Pozorované zlepšenie OS bolo konštantne preukázané vo všetkých podskupinách pacientov vrátane pacientov s metastázami v mozgu na začiatku liečby (HR 0,54; 95 % IS: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 voči 11,9 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí) ako aj u pacientov, ktorí nikdy nefajčili (HR 0,71; 95 % IS: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 voči 12,6 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí). U pacientov s mutáciami EGFR sa však nepozorovalo zlepšenie v OS v skupine s atezolizumabom, v porovnaní so skupinou s docetaxelom (HR 1,24; 95 % IS: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 voči 16,2 mesiaca v skupine s atezolizumabom a docetaxelom, v uvedenom poradí).

Predĺženie času do zhoršenia bolestí na hrudníku, hlásený pacientmi a stanovený podľa kritérií EORTC QLQ-LC13 bol pozorovaný pri atezolizumabe, v porovnaní s docetaxelom (HR 0,71; 95 % IS: 0,49; 1,05; medián nebol dosiahnutý v žiadnej skupine). Čas do zhoršenia ostatných príznakov pľúcneho karcinómu (t. j. kašeľ, dyspnoe a bolestí v ramene/ruke), stanovený podľa EORTC QLQ-LC13, bol podobný v skupinách s atezolizumabom a docetaxelom. Tieto výsledky majú byť interpretované s opatrnosťou z dôvodu otvoreného dizajnu štúdie.

POPLAR (GO28753): Randomizované skúšanie fázy II u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC predtým liečených chemoterapiou

Multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená, kontrolovaná štúdia fázy II, POPLAR, bola vykonaná u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s progresiou ochorenia počas alebo po ukončení liečebného režimu na báze platiny, bez ohľadu na stav expresie PD-L1. Primárnym sledovaným ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie. Celkovo 287 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo atezolizumab (1 200 mg podávaných intravenóznou infúziou každé 3 týždne až do straty liečebného prínosu) alebo docetaxel (75 mg/m^2 podávaných intravenóznou infúziou v 1. deň každého 3-týždňového cyklu až do progresie ochorenia). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu expresie PD-L1 v IC, počtu predchádzajúcich chemoterapeutických režimov a histológie. Aktualizovaná analýza s celkovým počtom 200 pozorovaných úmrtí a mediánom sledovania prežívania 22 mesiacov preukázala medián OS 12,6 mesiaca u pacientov liečených atezolizumabom voči 9,7 mesiaca u pacientov liečených docetaxelom (HR 0,69; 95 % IS: 0,52; 0,92). ORR bola 15,3 % voči 14,7 % a medián DOR bol 18,6 mesiaca voči 7,2 mesiaca v prípade atezolizumabu voči docetaxelu, v uvedenom poradí.

Malobunkový karcinóm pľúc

Intravenózna lieková forma

IMpower133 (GO30081): Randomizované klinické skúšanie fázy I/III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s karboplatinou a etopozidom pacientom so SCLC v extenzívnom štádiu, dovtedy neliečeným chemoterapiou

Randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy I/III, IMpower133, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s karboplatinou a etopozidom u pacientov s ES-SCLC, dovtedy neliečených chemoterapiou.

Z tejto štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnymi alebo neliečenými metastázami v CNS; pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunosupresívne lieky počas 1 týždňa pred randomizáciou. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 48 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov. U pacientov, ktorí splnili stanovené kritériá a ktorí súhlasili s liečbou aj po progresii ochorenia, sa nádor hodnotil každých 6 týždňov až do ukončenia liečby.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 403 pacientov, ktorí boli randomizovaní (1:1) na podávanie jedného z liečebných režimov popísaných v tabuľke 19. Randomizácia do štúdie bola stratifikovaná podľa pohlavia, výkonnostného stavu podľa ECOG a podľa prítomnosti metastáz v mozgu.

Tabuľka 19: Intravenózne liečebné režimy (IMpower133)

Liečebný režim	Indukčná liečba (štyri 21-dňové cykly)	Udržiavacia liečba (21-dňové cykly)
A	atezolizumab (1 200 mg)[a] + karboplatina (AUC 5)[b] + etopozid (100 mg/m^2)[b,c]	atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	placebo + karboplatina (AUC 5)[b] + etopozid (100 mg/m^2)[b,c]	placebo

[a]Atezolizumab sa podával až do straty liečebného prínosu, na základe hodnotenia skúšajúceho
[b]Karboplatina a etopozid sa podávali počas až 4 cyklov, alebo až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé
[c]Etopozid sa podával v 1., 2. a 3. deň každého cyklu.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 26 až 90 rokov) a 10 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu pacientov tvorili muži (65 %), belosi (80 %) a 9 % pacientov malo metastázy v mozgu a väčšina pacientov boli súčasní alebo bývalí fajčiari (97 %). Výkonnostný stav podľa ECOG na začiatku liečby bol 0 (35 %) alebo 1 (65 %).

V čase primárnej analýzy bol medián následného sledovania prežívania pacientov 13,9 mesiaca. Pri atezolizumabe v kombinácii s karboplatinou a etopozidom sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS v porovnaní s kontrolnou skupinou (HR 0,70; 95 % IS: 0,54; 0,91; medián OS 12,3 mesiaca vs. 10,3 mesiaca). Vo finálnej exploratívnej analýze OS s dlhším následným sledovaním (medián: 22,9 mesiaca) sa medián OS pre obe skupiny nezmenil v porovnaní s priebežnou primárnou analýzou OS. Výsledky PFS, ORR a DOR z primárnej analýzy, ako aj z finálnej exploratívnej analýzy OS, sú zhrnuté v tabuľke 20. Kaplanova-Meierova krivka OS je zobrazená v grafe 17 a Kaplanova-Meierova krivka PFS je zobrazená v grafe 18. Údaje o pacientoch s metastázami v mozgu sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Tabuľka 20: Súhrn údajov o účinnosti (IMpower133)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	**Skupina A** (atezolizumab + karboplatina + etopozid)	**Skupina B** (placebo + karboplatina + etopozid)
Kombinované primárne cieľové ukazovatele		
Analýza OS*	n = 201	n = 202
počet úmrtí (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
median času do udalostí (mesiace)	12,3	10,3
95 % IS	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-hodnota	0,0154***	
12-mesačné OS (%)	51,9	39,0
PFS (RECIST v. 1.1) hodnotené skúšajúcim*	n = 201	n = 202
počet udalostí (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
medián trvania PFS (mesiace)	5,2	4,3
95 % IS	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
stratifikovaný pomer rizika‡ (95 % IS)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-hodnota	0,0170	
6-mesačné PFS (%)	30,9	22,4
12-mesačné PFS (%)	12,6	5,4
Iné cieľové ukazovatele		
ORR (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim**^	n = 201	n = 202
počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % IS	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
DOR (RECIST 1.1) hodnotené skúšajúcim**^	n = 121	n = 130
medián v mesiacoch	4,2	3,9
95 % IS	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1.; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie.

‡ stratifikovaný podľa pohlavia a výkonnostného stavu podľa ECOG.

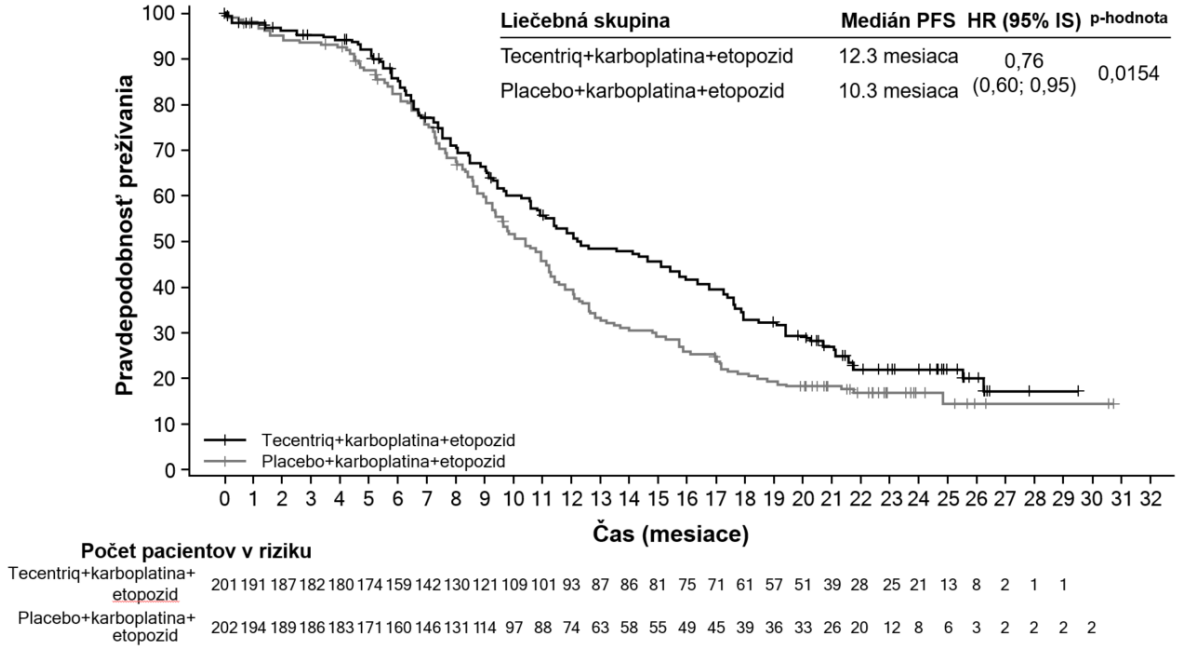
* Finálna exploratívna analýza OS v čase uzávierky klinických údajov k 24. januáru 2019

** Analýzy PFS, ORR a DOR v čase uzávierky klinických údajov k 24. aprílu 2018

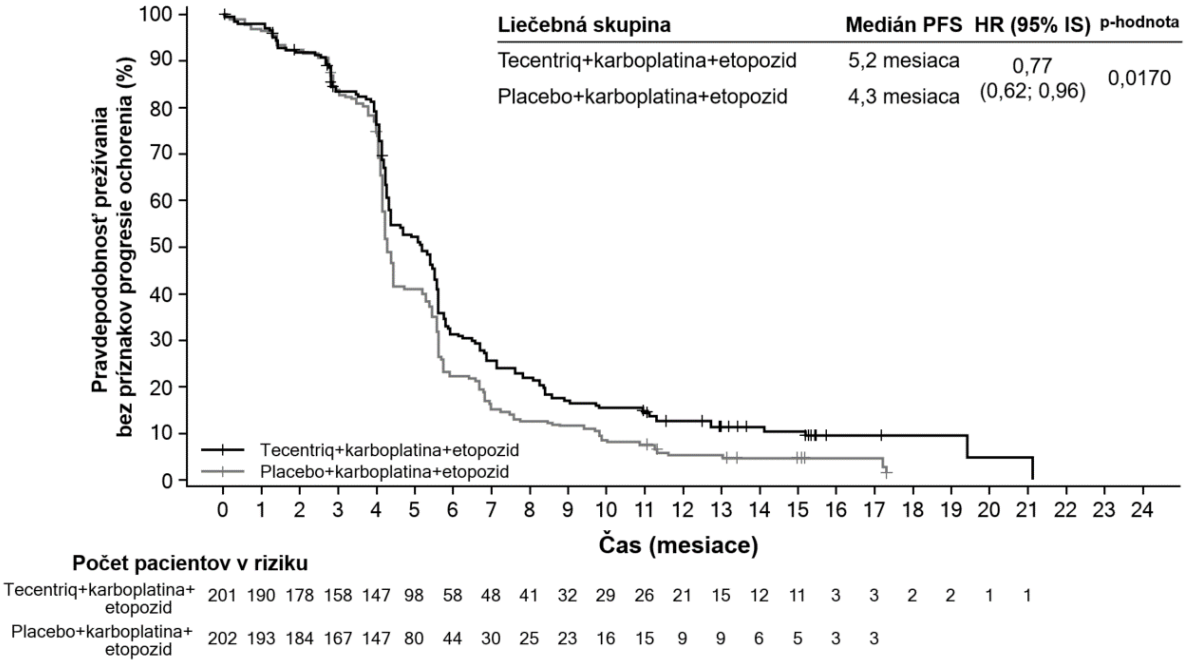
*** Len pre opisné účely.

^ potvrdené ORR a DOR sú exploratívne cieľové ukazovatele

Graf 17: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (IMpower133)



Graf 18: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia (IMpower133)



Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka

Intravenózna lieková forma

IMpassion130 (WO29522): Randomizované klinické skúšanie fázy III u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC predtým neliečených na metastatické ochorenie

Dvojito zaslepená, dvojskupinová, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia fázy III IMpassion130 na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s nab-paklitaxelom sa uskutočnila u pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu na metastatické ochorenie. Pacienti museli byť spôsobilí na monoterapiu taxánom (t. j. neprítomnosť rýchlej klinickej progresie, život ohrozujúcich viscerálnych metastáz alebo potreby pre rýchle zvládnutie príznakov a/alebo ochorenia) a boli vylúčení, ak dostali predtým chemoterapiu v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime v priebehu posledných 12 mesiacov, ak mali autoimunitné ochorenie v anamnéze, ak dostali živú, oslabenú vakcínu v priebehu 4 týždňov pred zaradením do štúdie, ak im boli podávané systémové imunostimulačné látky v priebehu 4 týždňov pred zaradením do štúdie alebo systémové imunosupresívne lieky v priebehu 2 týždňov pred zaradením do štúdie; ak mali neliečené, symptomatické alebo od kortikosteroidov závislé metastázy v mozgu. Nádor sa hodnotil každých 8 týždňov (± 1 týždeň) počas prvých 12 mesiacov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 12 týždňov (± 1 týždeň).

Celkovo 902 pacientov bolo zaradených a stratifikovaných podľa prítomnosti metastáz v pečeni, predchádzajúcej liečby taxánom a stavu expresie PD-L1 v nádor infiltrujúcich imunitných bunkách (IC) (PD-L1 obsahujúce nádor infiltrujúce imunitné bunky [IC] < 1 % plochy nádoru vs. ≥ 1 % plochy nádoru) hodnotené testom VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienti boli randomizovaní, aby dostávali atezolizumab 840 mg alebo placebo formou intravenóznej infúzie v 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu, plus nab-paklitaxel (100 mg/m^2) podávaný intravenóznou infúziou v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti boli liečení až do rádiografickej progresie ochorenia podľa RECIST v. 1.1 alebo neprijateľnej toxicity. Keď sa liečba nab-paklitaxelom ukončila z dôvodu neprijateľnej toxicity, liečba atezolizumabom mohla pokračovať. Medián počtu liečebných cyklov bol 7 pre atezolizumab a 6 pre nab-paklitaxel v každej liečebnej skupine.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku liečby boli medzi liečebnými skupinami populácie dobre vyvážené. Väčšina pacientov boli ženy (99,6 %), 67,5 % boli belosi a 17,8 % boli ázijskí pacienti. Medián veku bol 55 rokov (rozsah: 20 – 86 rokov). Výkonnostný stav ECOG na začiatku liečby bol 0 (58,4 %) alebo 1 (41,3 %). Celkovo malo 41 % zaradených pacientov expresiu PD-L1 ≥ 1 %, 27 % malo metastázy v pečeni a 7 % malo asymptomatické metastázy v mozgu na začiatku liečby. Približne polovica pacientov dostávala taxán (51 %) alebo antracyklín (54 %) v (neo)adjuvantnom režime. Demografia pacientov a nádorové ochorenie na začiatku liečby u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % boli vo všeobecnosti reprezentatívne pre širšiu populáciu štúdie.

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali skúšajúcim hodnotené prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) v ITT populácii (intention to treat, t. j. všetci zaradení pacienti) a u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % podľa RECIST v. 1.1, ako aj celkové prežívanie (OS) v ITT populácii a u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1%. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali mieru objektívnej odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DOR) podľa RECIST v. 1.1.

Výsledky PFS, ORR a DOR z IMpassion130 pre pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % v čase finálnej analýzy PFS s mediánom následného sledovania prežívania 13 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 21 s Kaplanovými-Meierovými krivkami pre PFS v grafe 19. Pacienti s expresiou PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšenie PFS, keď bol atezolizumab pridaný k nab-paklitaxelu (HR 0,94; 95 % IS: 0,78; 1,13).

Konečná analýza OS bola vykonaná u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % s mediánom sledovania 19,12 mesiaca. Výsledky OS sú uvedené v tabuľke 21 a Kaplanove-Meierove krivky v grafe 20. Pacienti s expresiou PD-L1 < 1 % nevykazovali zlepšenie OS, keď bol atezolizumab pridaný k nab-paklitaxelu (HR 1,02, 95 % IS: 0,84; 1,24).

Exploratívne analýzy podskupín sa uskutočnili u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 %, skúmaním predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečby, mutácií BRCA1/2 a asymptomatických metastáz v mozgu na začiatku liečby.

U pacientov, ktorí absolvovali predchádzajúcu (neo)adjuvantnú liečbu (n = 242), bol pomer rizika pre primárne (konečné) PFS 0,79 a pre konečné OS 0,77, zatiaľ čo u pacientov, ktorí nedostali predchádzajúcu (neo)adjuvantnú liečbu (n = 127) bol pomer rizika pre primárne (konečné) PFS 0,44 a pre konečné OS 0,54.

V štúdii IMpassion130 zo 614 testovaných pacientov malo 89 (15 %) patogénne mutácie BRCA1/2. Z podskupiny s PD-L1+/BRCA1/2 mutáciami dostalo 19 pacientov atezolizumab plus nab-paklitaxel a 26 placebo plus nab-paklitaxel. Na základe výsledkov exploratívnej analýzy a malej veľkosti vzorky sa nezdá, že by prítomnosť mutácie BRCA1/2 ovplyvnila klinický prínos PFS atezolizumabu a nab-paklitaxelu.

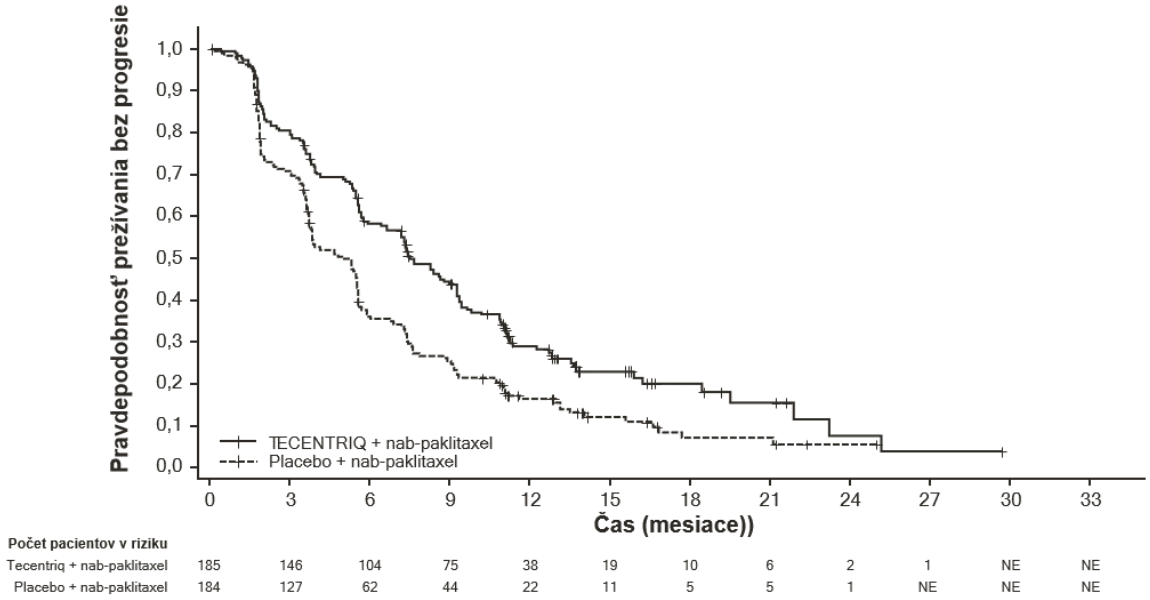
U pacientov s asymptomatickými metastázami v mozgu na začiatku liečby nebol dôkaz o účinnosti, hoci počet liečených pacientov bol malý; medián PFS bol 2,2 mesiaca v skupine atezolizumab plus nab-paklitaxel (n = 15) v porovnaní s 5,6 mesiaca v skupine s placebom plus nab-paklitaxelom (n = 11) (HR 1,40; 95 % IS: 0,57; 3,44).

Tabuľka 21: Súhrn účinnosti u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

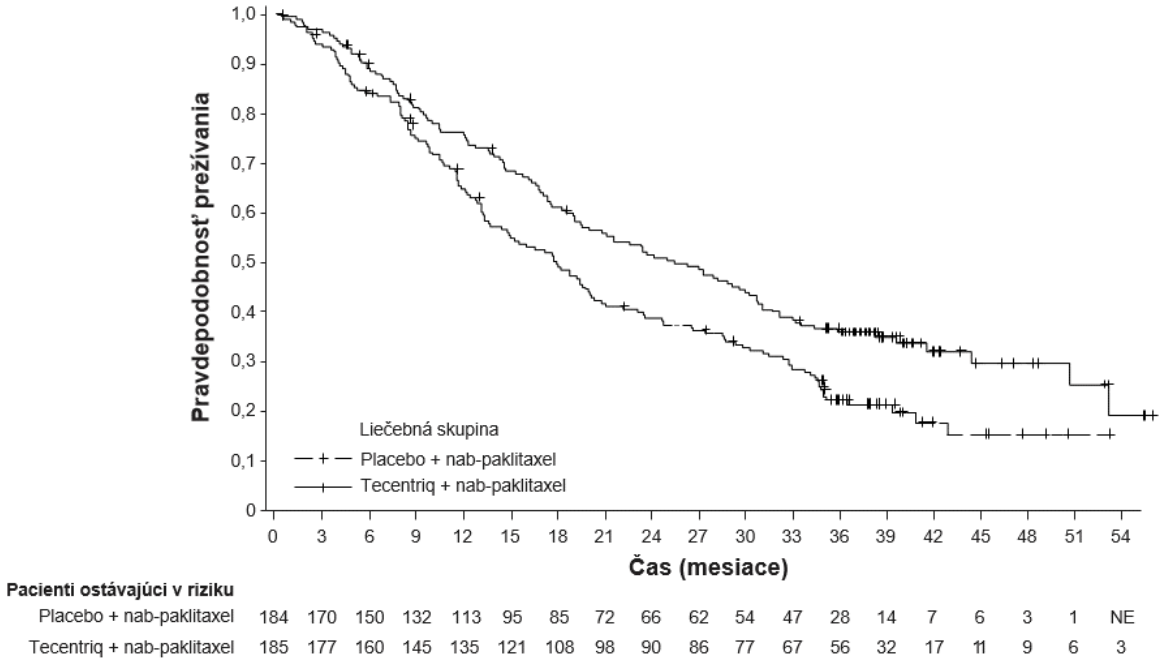
Cieľový ukazovateľ účinnosti	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Placebo + nab-paklitaxel
Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti	n = 185	n = 184
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1) – Primárna analýza[3]		
Počet udalostí (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	7,5	5,0
95 % IS	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-hodnota[1]	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	29,1	16,4
PFS hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1) – Aktualizovaná exploratívna analýza[4]		
Počet udalostí (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Medián trvania PFS (mesiace)	7,5	5,3
95 % IS	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-hodnota[1]	< 0,0001	
12-mesačné PFS (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
Počet úmrtí (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Medián času do udalosti (mesiace)	25,4	17,9
95 % IS	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifikovaný‡ pomer rizika (95 % IS)	0,67 (0,53; 0,86)	
Sekundárny a exploratívny cieľový ukazovateľ		
ORR hodnotené skúšajúcim (RECIST v. 1.1)[3]	n = 185	n = 183
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 % IS	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Počet úplných odpovedí (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Počet čiastočných (neúplných) odpovedí (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Počet stabilizovaných ochorení (%)	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
DOR hodnotené skúšajúcim[3]	n = 109	n = 78
Medián v mesiacoch	8,5	5,5
95 % IS	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

[1] Na základe stratifikovaného log-rank testu
[2] Porovnania OS medzi liečebnými skupinami u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % neboli formálne testované podľa vopred špecifikovanej hierarchie analýz.
[3] Konečná analýza pre PFS, ORR, DOR a prvá predbežná analýza OS k 17. aprílu 2018.
[4] Exploratívna analýza PFS k 2. januáru 2019.
[5] Konečná analýza pre OS k 14. aprílu 2020.
‡ Stratifikované podľa prítomnosti metastáz v pečeni a podľa predchádzajúcej liečby taxánom
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1, IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede, DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť

Graf 19: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Graf 20: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Čas do zhoršenia (trvalý pokles ≥ 10 bodov oproti východiskovému skóre) pacientmi hláseného celkového zdravotného stavu/kvality života súvisiacej so zdravím, merané pomocou EORTC QLQ-C30, bol podobný v každej liečenej skupine, čo svedčí o tom, že všetci pacienti si zachovali svoju východiskovú hodnotu HRQoL počas porovnateľného časového obdobia.

Hepatocelulárny karcinóm

Intravenózna lieková forma

IMbrave150 (YO40245): Randomizované klinické skúšanie fázy III s atezolizumabom podávaným v kombinácii s bevacizumabom u pacientov s neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu

Randomizovaná, multicentrická, medzinárodná, otvorená štúdia fázy III, IMbrave150, sa uskutočnila na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinácii s bevacizumabom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým a/alebo neresekovateľným HCC, ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu. Celkovo bolo 501 pacientov randomizovaných (2:1) na podávanie buď atezolizumabu (1 200 mg) a bevacizumabu v dávke 15 mg/kg bw, podávanými intravenóznou infúziou každé 3 týždne, alebo sorafenibu v dávke 400 mg podávanej perorálne dvakrát denne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografického regiónu, makroskopickej cievnej invázie a/alebo mimopečeňového rozšírenia nádoru, hladiny α-fetoproteínu (AFP) a výkonnostného stavu podľa ECOG pred začiatkom liečby. Pacienti v obidvoch liečebných skupinách dostávali liečbu až do straty liečebného prínosu alebo do neakceptovateľnej toxicity. U pacientov sa mohlo ukončiť podávanie buď atezolizumabu, alebo bevacizumabu (napr. z dôvodu nežiaducich udalostí) a pokračovať liečbou iba jedným z týchto liečiv až do straty liečebného prínosu alebo do neakceptovateľnej toxicity súvisiacej s jedným liečivom.

Do štúdie boli zaradení dospelí, ktorých ochorenie nebolo korigovateľné chirurgickou a/alebo lokoregionálnou liečbou alebo ktoré po takejto liečbe progredovalo, ktorí boli v triede A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, s ECOG 0/1 a ktorí predtým nedostávali systémovú liečbu. Krvácanie (vrátane smrteľných prípadov) je známou nežiaducou reakciou súvisiacou s bevacizumabom a krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu je častou a život ohrozujúcou komplikáciou u pacientov s HCC. Z tohto dôvodu sa u pacientov musela vyhodnotiť prítomnosť varixov v priebehu 6 mesiacov pred začiatkom liečby a pacienti boli zo štúdie vylúčení, ak sa u nich vyskytlo krvácanie z varixov v priebehu 6 mesiacov pred začiatkom liečby, ak mali neliečené alebo úplne nevyliečené varixy s krvácaním alebo vysoké riziko krvácania. Pacienti s aktívnou hepatitídou B museli mať HBV DNA < 500 IU/ml v priebehu 28 dní pred začiatkom skúšanej liečby a museli dostávať štandardnú liečbu HBV počas minimálne 14 dní pred zaradením do štúdie a počas celého trvania štúdie.

Vylúčení boli aj pacienti, ktorí mali stredne ťažký alebo ťažký ascites; pacienti s pečeňovou encefalopatiou v anamnéze; pacienti s potvrdeným fibrolamelárnym HCC; pacienti so sarkomatoidným HCC; pacienti so zmiešaným (kombinovaným) cholangiokarcinómom a HCC; pacienti s aktívnou súbežnou infekciou HBV a HCV; pacienti s autoimunitným ochorením v anamnéze; pacienti, ktorí dostali živú, oslabenú očkovaciu látku počas obdobia 4 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí dostávali systémové imunostimulačné látky počas 4 týždňov alebo systémové imunosupresívne lieky počas 2 týždňov pred randomizáciou; pacienti, ktorí mali neliečené metastázy v mozgu alebo metastázy v mozgu závislé od liečby kortikosteroidmi. Nádor sa hodnotil každých 6 týždňov počas prvých 54 týždňov po 1. dni 1. cyklu a následne každých 9 týždňov.

V skúmanej populácii boli demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 26 až 88 rokov) a 83 % bolo mužov. Väčšinu pacientov tvorili Ázijci (57 %) a belosi (35 %). 40 % pacientov bolo z Ázie (okrem Japonska), kým 60 % pacientov bolo z krajín zvyšku sveta. Približne u 75 % pacientov bola prítomná makroskopická cievna invázia a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru a 37 % pacientov malo hladinu AFP ≥ 400 ng/ml pred začiatkom liečby. Výkonnostný stav podľa ECOG pred začiatkom liečby bol 0 (62 %) alebo 1 (38 %). Hlavné rizikové faktory vzniku HCC boli infekcia vírusom hepatitídy B u 48 % pacientov, infekcia vírusom hepatitídy C u 22 % pacientov a ochorenie nevírusového pôvodu u 31 % pacientov. HCC bol kategorizovaný ako BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) štádium C u 82 % pacientov, štádium B u 16 % pacientov a štádium A u 3 % pacientov.

Kombinované primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS a PFS hodnotené IRF podľa RECIST v. 1.1. V čase primárnej analýzy bol medián následného sledovania prežívania pacientov 8,6 mesiaca. Údaje preukázali štatisticky významné zlepšenie OS a PFS hodnoteného IRF podľa RECIST v. 1.1 pri atezolizumabe + bevacizumabe v porovnaní so sorafenibom. Štatisticky významné zlepšenie sa pozorovalo aj v miere potvrdenej objektívnej odpovede (ORR) hodnotenej IRF podľa RECIST v. 1.1 a v HCC hodnotenom podľa modifikovaných kritérií RECIST (HCC mRECIST). Kľúčové výsledky účinnosti z primárnej analýzy sú zhrnuté v tabuľke 22.

Vykonala sa deskriptívna aktualizovaná analýza účinnosti s mediánom času následného sledovania prežívania 15,6 mesiaca. Medián OS bol 19,2 mesiaca (95 % IS: 17,0; 23,7) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom verzus 13,4 mesiaca (95 % IS: 11,4; 16,9) v skupine so sorafenibom s HR 0,66 (95 % IS: 0,52; 0,85). Medián PFS hodnotého IRF podľa RECIST v. 1.1 bol 6,9 mesiaca (95 % IS: 5,8; 8,6) v skupine s atezolizumabom a bevacizumabom verzus 4,3 mesiaca (95 % IS: 4,0; 5,6) v skupine so sorafenibom s HR 0,65 (95 % IS: 0,53; 0,81).

ORR hodnotená IRF podľa RECIST v. 1.1 bola 29,8 % (95 % IS: 24,8; 35,0) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom a 11,3 % (95 % IS: 6,9; 17,3) v skupine so sorafenibom. Medián trvania odpovede (DOR) hodnotený IRF podľa RECIST v. 1.1 u pacientov s potvrdenou odpoveďou bol 18,1 mesiaca (95 % IS: 14,6; NE) v skupine s atezolizumabom + bevacizumabom v porovnaní so 14,9 mesiaca (95 % IS: 4,9; 17,0) v skupine so sorafenibom.

Kaplanova-Meierova krivka OS (aktualizovaná analýza) je zobrazená v grafe 21 a Kaplanova-Meierova krivka PFS (primárna analýza) je zobrazená v grafe 22.

Tabuľka 22: Súhrn údajov o účinnosti (IMbrave150 Primárna Analýza)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	**Atezolizumab + Bevacizumab**		**Sorafenib**
OS	n = 336		n = 165
počet úmrtí (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)
medián času do udalosti (mesiace)	NE		13,2
95 % IS	(NE; NE)		(10,4; NE)
stratifikovaný pomer rizík[‡] (95 % IS)		0,58 (0,42; 0,79)	
p-hodnota[1]		0,0006	
6-mesačné OS (%)	84,8 %		72,3 %
PFS hodnotené IRF, RECIST 1.1	n = 336		n = 165
počet udalostí (%)	197 (58,6 %)		109 (66,1 %)
medián trvania PFS (mesiace)	6,8		4,3
95 % IS	(5,8; 8,3)		(4,0; 5,6)
stratifikovaný pomer rizík[‡] (95 % IS)		0,59 (0,47; 0,76)	
p-hodnota[1]		< 0,0001	
6-mesačné PFS	54,5 %		37,2 %
ORR hodnotená IRF, RECIST 1.1	n = 326		n = 159
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou (%)	89 (27,3 %)		19 (11,9 %)
95 % IS	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
p-hodnota[2]		< 0,0001	
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	18 (5,5 %)		0
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	71 (21,8 %)		19 (11,9 %)
počet pacientov so stabilizovaným ochorením (%)	151 (46,3 %)		69 (43,4 %)

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib
DOR hodnotené IRF, RECIST 1.1	n = 89		n = 19
medián v mesiacoch	NE		6,3
95 % IS	(NE; NE)		(4,7; NE)
rozsah (mesiaca)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
ORR hodnotená IRF, HCC mRECIST	n = 325		n = 158
počet pacientov s potvrdenou odpoveďou (%)	108 (33,2 %)		21 (13,3 %)
95 % IS	(28,1; 38,6)		(8,4; 19,6)
p-hodnota[2]		< 0,0001	
počet pacientov s úplnou odpoveďou (%)	33 (10,2 %)		3 (1,9 %)
počet pacientov s čiastočnou odpoveďou (%)	75 (23,1 %)		18 (11,4 %)
počet pacientov so stabilizovaným ochorením (%)	127 (39,1 %)		66 (41,8 %)
DOR hodnotené IRF, HCC mRECIST	n = 108		n = 21
medián v mesiacoch	NE		6,3
95 % IS	(NE; NE)		(4,9; NE)
rozsah (mesiace)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)

‡ stratifikovaný podľa geografického regiónu (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickej cievnej invázie a/alebo mimopečeňového rozšírenia nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladiny AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) pred začiatkom liečby

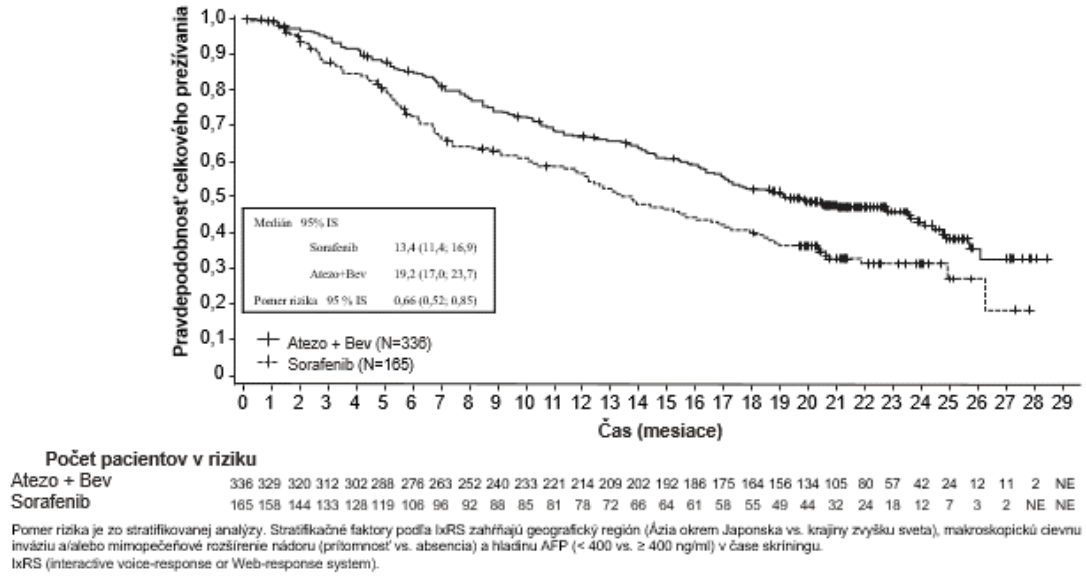
[1] na základe obojstranného stratifikovaného *log-rank* testu

[2] nominálne p-hodnoty na základe obojstranného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu

\+ označuje cenzúrovanú hodnotu

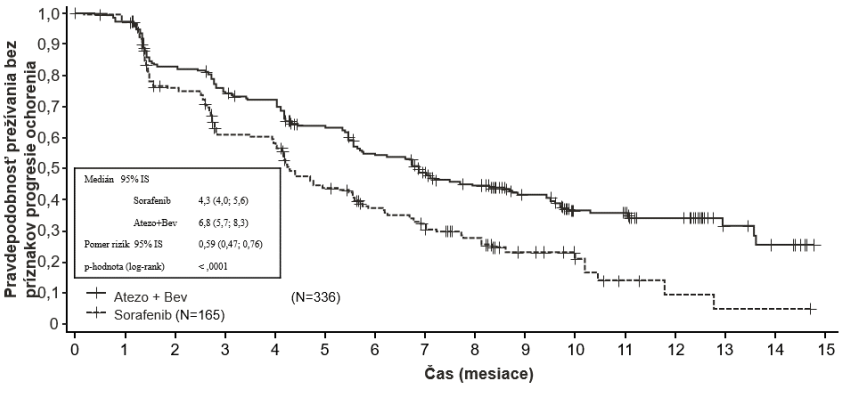
PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; RECIST = Kritériá hodnotenia odpovede na liečbu pri solídnych nádoroch, verzia 1.1; HCC mRECIST = hodnotenie hepatocelulárneho karcinómu podľa modifikovaných kritérií RECIST; IS = interval spoľahlivosti; ORR = miera objektívnej odpovede; DOR = trvanie odpovede; OS = celkové prežívanie; NE = nemožno odhadnúť

Graf 21*:* Kaplanova-Meierova krivka OS v ITT populácii (IMbrave150 Aktualizovaná Analýza)



Pomer rizika je zo stratifikovanej analýzy. Stratifikačné faktory podľa IxRS zahŕňajú geografický región (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickú cievnu inváziu a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladinu AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) v čase skríningu.
IxRS (interactive voice-response or Web-response system).

Graf 22: Kaplanova-Meierova krivka PFS hodnoteného IRF podľa RECIST v. 1.1 v ITT populácii (IMbrave150 Primárna Analýza)



Počet pacientov v riziku															
Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Pomer rizík a p-hodnota sú zo stratifikovanej analýzy.
Stratifikačné faktory podľa IxRS zahŕňajú geografický región (Ázia okrem Japonska vs. krajiny zvyšku sveta), makroskopickú cievnu inváziu a/alebo mimopečeňové rozšírenie nádoru (prítomnosť vs. absencia) a hladinu AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) v čase skríningu.

Účinnosť u starších pacientov

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi, ktorí dostávali monoterapiu atezolizumabom. V štúdii IMpower150 bol vek ≥ 65 rokov spojený so zníženým účinkom atezolizumabu u pacientov, ktorí dostávali atezolizumab v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom.

Údaje o pacientoch v šúdiách IMpower150, IMpower133, IMpower110 a IMscin001 vo veku ≥ 75 rokov sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii.

Pediatrická populácia

Intravenózna lieková forma

U pediatrických (< 18 rokov, n = 69) a mladých dospelých pacientov (18 - 30 rokov, n = 18) s relapsujúcimi alebo progresívnymi solídnymi tumormi, ako aj s Hodgkinovým a non-Hodgkinovým lymfómom sa vykonala multicentrická otvorená štúdia v skorej fáze na vyhodnotenie bezpečnosti a farmakokinetiky atezolizumabu. Pacienti boli liečení 15 mg/kg bw atezolizumabu intravenózne každé 3 týždne (pozri časť 5.2).

Subkutánna lieková forma

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s injekčným roztokom Tecentriq u pediatrických pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Modelom predpovedaná metrika expozície atezolizumabu po podávaní 1 875 mg dávky s.c. Tecentriqu Q3W a intravenózneho atezolizumabu (1 200 mg Q3W i.v.) v štúdii IMscin001 je uvedená v tabuľke 23.

V prípade hodnoty C_{trough} (t. j. pred podaním dávky v 2. cykle) atezolizumabu v 1. cykle sa preukázala noninferiorita atezolizumabu obsiahnutého v injekčnom roztoku Tecentriq v porovnaní s intravenóznym atezolizumabom, pričom pomer geometrických priemerov (geometric mean ratio, GMR) bol 1,05 (90 % IS: 0,88 - 1,24).

GMR pre modelom predpovedanú hodnotu AUC od 0. do 21. dňa (AUC_{0-21d}) v 1. cykle bol 0,87 (90 % IS: 0,83 - 0,92).

Pomer maximálnej systémovej kumulácie po 1 875 mg dávke injekčného roztoku Tecentriq podávanej Q3W je 2,2.

Modelom predpovedané hodnoty C_{trough} a AUC v rovnovážnom stave boli porovnateľné pre s.c. Tecentriq a intravenózny atezolizumab (pozri tabuľku 23). Farmakokinetická analýza naznačuje, že rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 9 týždňoch opakovaného podávania.

Tabuľka 23: Modelom predpovedaná expozícia atezolizumabu (geometrický priemer s 5. – 95. percentilom) po subkutánnom alebo intravenóznom podávaní atezolizumabu

Parameter	**s.c. Tecentriq**	**i.v. atezolizumab**
C_{trough} v rovnovážnom stave[a] (µg/ml)	205 (70,3 - 427)	179 (98,4 - 313)
AUC v rovnovážnom stave[a] (µg/ml•deň)	6 163 (2 561 – 11 340)	6 107 (3 890 – 9 334)

[a] Modelom predpovedaná expozícia založená na populačnej farmakokinetickej analýze

Absorpcia

Tecentriq injekčný roztok sa podáva subkutánnou injekciou.

Na základe populačnej FK analýzy údajov z 1. cyklu randomizovanej časti štúdie IMscin001 bola absolútna biologická dostupnosť 61 % a rýchlosť absorpcie prvého rádu (K_a) je 0,37 (l/deň).

Geometrický priemer maximálnej koncentrácie atezolizumabu v sére (C_{max}) bol 189 µg/ml a medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie v sére (T_{max}) bol 4,5 dňa.

Distribúcia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že distribučný objem v centrálnom kompartmente u typického pacienta je 3,28 l a objem v rovnovážnom stave je 6,91 l.

Biotransformácia

Metabolizmus atezolizumabu sa priamo neskúmal. Protilátky sa eliminujú hlavne prostredníctvom katabolizmu.

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že klírens atezolizumabu je 0,200 l na 1 deň a typický terminálny polčas eliminácie je 27 dní.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy a analýzy odpovede na expozíciu, vek (21 - 89 rokov), región, etnický pôvod, porucha funkcie obličiek, mierna porucha funkcie pečene, stav expresie PD-L1 alebo výkonnostný stav ECOG nemajú účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Telesná hmotnosť, pohlavie, pozitívny výskyt ADA (protilátky proti lieku), hladina albumínu a nádorové zaťaženie majú štatisticky významný, avšak nie klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku atezolizumabu. Žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s atezolizumabom u starších pacientov. Vplyv veku na farmakokinetiku atezolizumabu sa hodnotil v populačnej FK analýze. Vek nebol identifikovaný ako významný kovariát, ktorý by ovplyvňoval FK vlastnosti intravenózneho atezolizumabu u pacientov vo vekovom rozmedzí 21 - 89 rokov (n = 472) s mediánom veku 62 rokov. Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike atezolizumabu u pacientov vo veku < 65 rokov (n = 274), pacientov vo veku 65 až 75 rokov (n = 152) a pacientov vo veku > 75 rokov (n = 46) (pozri časť 4.2).

Nebol pozorovaný žiaden klinicky významný rozdiel vo FK subkutánneho atezolizumabu u pacientov vo veku < 65 rokov (n = 138), pacientov vo veku 65 až 75 rokov (n = 89) a pacientov vo veku > 75 rokov (n = 19).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické výsledky z jednej multicentrickej otvorenej štúdie v skorej fáze, ktorá sa uskutočnila u pediatrických (< 18 rokov, n = 69) a mladých dospelých pacientov (18 - 30 rokov, n = 18), ukazujú, že klírens a distribučný objem intravenózneho atezolizumabu bol porovnateľný medzi pediatrickými pacientmi, ktorí dostávali 15 mg/kg bw, a mladými dospelými pacientmi, ktorí dostávali 1 200 mg intravenózneho atezolizumabu každé 3 týždne, keď boli normalizované podľa telesnej hmotnosti vzhľadom na nižšiu expozíciu pri nižšej telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov. Tieto rozdiely nesúviseli so znížením koncentrácií atezolizumabu pod cieľovú terapeutickú expozíciu. Údaje pre deti < 2 roky sú obmedzené, takže nie je možné vyvodiť konečné závery.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s injekčným roztokom Tecentriq u pediatrických pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense intravenózneho atezolizumabu u pacientov s miernou (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m^2; n = 208) alebo, stredne ťažkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m^2; n = 116) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 140) funkciou obličiek. Len zopár pacientov malo ťažkú poruchu funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2; n = 8) (pozri časť 4.2). Vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v klírense subkutánneho atezolizumabu u pacientov s miernou (eGFR 60 až 89 ml/min/1,73 m^2; n = 111) alebo stredne ťažkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m^2; n = 32) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou (eGFR vyššia alebo rovná 90 ml/min/1,73 m^2; n = 103) funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecificky zamerané štúdie s atezolizumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely v klírense intravenózne alebo subkutánne podávaného atezolizumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST > ULN alebo hladina bilirubínu > 1,0- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (hladina bilirubínu ≤ ULN a hladina AST ≤ ULN). Nie sú dostupné žiadne údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST). Porucha funkcie pečene bola definovaná pomocou kritérií NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) pre dysfunkciu pečene (pozri časť 4.2). Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (hladina bilirubínu > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) na farmakokinetiku atezolizumabu nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity na stanovenie karcinogénneho potenciálu atezolizumabu.

Mutagenita

Neuskutočnili sa štúdie mutagenity na stanovenie mutagénneho potenciálu atezolizumabu. Modifikácia DNA alebo chromozómov vplyvom monoklonálnych protilátok sa však nepredpokladá.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie fertility s atezolizumabom, avšak hodnotenie samčích a samičích reprodukčných orgánov Makaka jávskeho bolo zahrnuté do štúdie chronickej toxicity. Podávanie intravenózneho atezolizumabu raz za týždeň samiciam makaka pri odhadovanom AUC, približne 6-násobku AUC u pacientov užívajúcich odporúčanú dávku spôsobilo nepravidelný menštruačný cyklus a nedostatok novovytvorených žltých teliesok vo vaječníkoch, čo však bolo reverzibilné. Nepreukázal sa žiaden vplyv na reprodukčné orgány samcov.

Teratogenita

Špecificky zamerané štúdie reprodukcie alebo teratogenity u zvierat s atezolizumabom neboli vykonané. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 môže viesť k imunitne sprostredkovanej rejekcii vyvíjajúceho sa plodu, s následkom úmrtia plodu. Podávanie atezolizumabu môže viesť k poškodeniu plodu vrátane embryofetálnej letality.

Subkutánna lieková forma

Hyaluronidáza sa nachádza vo väčšine tkanív ľudského tela. Predklinické údaje o rekombinantnej ľudskej hyaluronidáze získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, ktoré zahŕňali cieľové ukazovatele farmakologickej bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity s rHuPH20 odhalili embryo-fetálnu toxicitu u myší pri vysokej systémovej expozícii, ale nepreukázali teratogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)
Histidín
Kyselina octová
Metionín
Polysorbát 20 (E 432)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Pripravená injekčná striekačka

Po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky je injekčný roztok Tecentriq fyzikálne a chemicky stabilný počas najviac 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas najviac 8 hodín pri teplote ≤ 30 °C pri rozptýlenom dennom svetle a od času prípravy.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok použiť ihneď po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, pretože tento liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné ani bakteriostatické látky. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po príprave injekčnej striekačky, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s butylovou gumenou zátkou a hliníkovým tesnením s fialovým vyklápacím viečkom z plastickej hmoty s obsahom 15 ml injekčného roztoku.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava injekčnej striekačky

Pred podaním injekčného roztoku Tecentriq je potrebné zrakom skontrolovať, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu.

Injekčný roztok Tecentriq je roztok pripravený na použitie, ktorý sa NEMÁ riediť ani miešať s inými liekmi.

Injekčný roztok Tecentriq je len na jednorazové použitie a má ho pripraviť zdravotnícky pracovník.

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi injekčným roztokom Tecentriq a polypropylénom (PP), polykarbonátom (PC), nehrdzavejúcou oceľou (SS), polyvinylchloridom (PVC) a polyuretánmi (PU).

Injekčný roztok Tecentriq neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné ani bakteriostatické látky.

- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky, kde sa uchováva, a nechajte roztok dosiahnuť izbovú teplotu.
- Odoberte celý obsah injekčného roztoku Tecentriq z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a prenosovej ihly (odporúča sa veľkosť ihly 18G).
- Odstráňte prenosovú ihlu a pripojte s.c. infúznu súpravu (napr. vybavenú ihlou s krídelkami/motýlikovou ihlou) obsahujúcu injekčnú ihlu veľkosti 23 - 25G [3/8” (10 mm) - 5/8” (16 mm)] z nehrdzavejúcej ocele. Použite infúznu súpravu s reziduálnym zadržaným objemom NEPRESAHUJÚCIM 0,5 ml na jedno podanie.
- Predplňte s.c. infúznu hadičku roztokom lieku, aby ste eliminovali prítomnosť vzduchu v infúznej hadičke a zastavte plnenie skôr, ako roztok dosiahne ihlu.
- Uistite sa, že injekčná striekačka obsahuje presne 15 ml roztoku lieku po predplnení a odstreknite nadbytočný objem zo striekačky.
- Podajte ihneď, aby ste zabránili upchatiu ihly. NEUCHOVÁVAJTE pripravenú injekčnú striekačku, ktorá bola pripojená k už predplnenej s.c. infúznej súprave.

Ak sa dávka nepodá ihneď, pozri „Uchovávanie injekčnej striekačky“ nižšie.

Uchovávanie injekčnej striekačky

- Ak sa dávka nemá podať ihneď, použite aseptickú techniku na odobratie celého obsahu injekčného roztoku Tecentriq z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, aby sa zaistil objem dávky (15 ml) a objem na predplnenie s.c. infúznej súpravy. Vymeňte prenosovú ihlu za uzatvárací vrchnák striekačky. NEPRIPOJTE s.c. infúznu súpravu pre uchovávanie.
- Ak bola injekčná striekačka uchovávaná v chladničke, pred podaním nechajte injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu.

Likvidácia

Uvoľnenie Tecentriqu do životného prostredia sa má minimalizovať.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1220/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Švajčiarsko

a

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemecko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Tecentriqu na trh má mať držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte zodpovednou národnou autoritou odsúhlasený obsah a formát edukačného programu, vrátane prostriedku komunikácie, spôsobu distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšenie povedomia a poskytnutie informácií týkajúcich sa príznakov a prejavov dôležitých identifikovaných rizík atezolizumabu, vrátane vybraných imunitne sprostredkovaných nežiaducich reakcií a reakcií súvisiacich s podaním infúzie a spôsobu ich zvládnutia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je Tecentriq uvedený na trh, mali všetci poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať a používať Tecentriq prístup/ bol im poskytnutý nižšie uvedený edukačný balík:

- Karta pacienta

Karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:

- Krátke informácie k atezolizumabu (indikácia a účel tejto pomôcky)
- Informácia, že atezolizumab môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky počas liečby alebo po nej, ktoré musia byť okamžite liečené
- Popis hlavných príznakov a prejavov nasledujúcich bezpečnostných rizík a pripomienka dôležitosti okamžitého informovania ošetrujúceho lekára v prípade výskytu, pretrvávania alebo zhoršenia príznakov:
  - Imunitne sprostredkovaná hepatitída
  - Imunitne sprostredkovaná pneumonitída
  - Imunitne sprostredkovaná kolitída
  - Imunitne sprostredkovaná pankreatitída
  - Imunitne sprostredkované endokrinopatie (diabetes mellitus 1. typu, hypotyreóza, hypertyreóza, adrenálna insuficiencia a hypofyzitída)
  - Imunitne sprostredkované neuropatie (Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm/ myasténia gravis, paréza tvárového nervu)
  - Imunitne sprostredkovaná myelitída
  - Imunitne sprostredkovaná meningoencefalitída
  - Imunitne sprostredkovaná myokarditída
  - Imunitne sprostredkovaná nefritída
  - Imunitne sprostredkovaná myozitída
  - Imunitne sprostredkované poruchy perikardu
  - Hemofagocytová lymfohistiocytóza
  - Reakcie súvisiace s infúziami

- Upozornenie pre pacientov o dôležitosti okamžitého informovania lekára v prípade, ak sa u nich vyskytne ktorýkoľvek z vymenovaných prejavov a príznakov dôležitosti, aby sa nepokúsili liečiť tieto prejavy a príznaky sami.
- Upozornenie, aby nosili kartu pacienta stále so sebou a ukázali ju každému poskytovateľovi zdravotníckej starostlivosti, ktorý ich bude liečiť.
- Karta má tiež obsahovať miesto na vyplnenie údajov o ošetrujúcom lekárovi a zahŕňať upozornenie pre ďalších poskytovateľov zdravotníckej starostlivosti, ktorí liečia pacienta, zároveň v podmienkach na záchrannú liečbu uvádzať, že pacient používa Tecentriq.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok
atezolizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka so 14 ml koncentrátu obsahuje 840 mg atezolizumabu.
Po nariedení má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
840 mg/14 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnú liekovku nepretrepávajte

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1220/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok
atezolizumab
Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

840 mg/14 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok
atezolizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 1 200 mg atezolizumabu.
Po nariedení má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 200 mg/20 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po riedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnú liekovku nepretrepávajte

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1220/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok
atezolizumab
Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 200 mg/20 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Tecentriq 1 875 mg injekčný roztok
atezolizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 875 mg atezolizumabu v 15 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), histidín, kyselina octová, metionín, polysorbát 20, sacharóza, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 875 mg/15 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Len na subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Injekčnú liekovku nepretrepávajte

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1220/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tecentriq 1 875 mg injekčný roztok
atezolizumab
Len na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 875 mg/15 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tecentriq 840 mg koncentrát na infúzny roztok
Tecentriq 1 200 mg koncentrát na infúzny roztok
atezolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby mali pri sebe kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq
3. Ako používať Tecentriq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tecentriq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa

Čo je Tecentriq

Tecentriq je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo atezolizumab.
- Atezolizumab patrí do skupiny liekov nazývanej monoklonálne protilátky.
- Monoklonálna protilátka je typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifický cieľ v tele.
- Táto protilátka môže pomôcť vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Na čo sa Tecentriq používa

Tecentriq sa používa na liečbu dospelých s:
- typom rakoviny močového mechúra, ktorý sa nazýva uroteliálny karcinóm
- typom rakoviny pľúc, ktorý sa nazýva nemalobunkový nádor pľúc
- typom rakoviny pľúc, ktorý sa nazýva malobunkový nádor pľúc
- typom rakoviny prsníka, ktorý sa nazýva trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
- typom rakoviny pečene, ktorý sa nazýva hepatocelulárny karcinóm.

Pacienti môžu dostať liek Tecentriq, keď sa rakovina rozšírila do iných častí tela alebo sa vrátila po predchádzajúcej liečbe.

Pacienti môžu dostať liek Tecentriq, keď sa rakovina pľúc nerozšírila do iných častí tela a liečba bude podaná po operácii a chemoterapii. Liečba po operácii sa nazýva adjuvantná liečba.

Tecentriq sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi proti rakovine. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu ostatných liekov proti rakovine, ktoré dostávate. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Ako Tecentriq účinkuje

Tecentriq sa viaže na špecifickú bielkovinu vo vašom tele, ktorá sa nazýva ligand receptora programovanej smrti bunky (programmed death-ligand 1, PD-L1). Táto bielkovina potláča fungovanie (obranu) imunitného systému vášho tela tak, že ochraňuje rakovinové bunky pred tým, aby boli napádané imunitnými bunkami. Tecentriq sa viaže na túto bielkovinu, a tak pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s nádorom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq

Tecentriq vám nemajú podať

- ak ste alergický na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, poraďte sa o tom so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako použijete Tecentriq.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tecentriq, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky)
- vám bolo povedané, že sa nádor rozšíril do vášho mozgu
- ste mali v minulosti zápal pľúc (tzv. pneumonitída)
- máte alebo ste mali chronické vírusové ochorenie pečene vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV)
- ste infikovaný (nakazený) vírusom ľudskej imunodeficiencie **(**HIV) alebo máte syndróm získaného zlyhania imunity (AIDS)
- máte závažné kardiovaskulárne (srdcové) ochorenie alebo poruchy krvi alebo poškodenie orgánov v dôsledku nedostatočného prietoku krvi
- sa u vás vyskytli závažné vedľajšie účinky v súvislosti s liečbou inými protilátkami, ktoré pomáhajú vášmu imunitnému systému bojovať s nádorom
- ste dostávali lieky na stimuláciu vášho imunitného systému
- ste dostávali lieky na potlačenie vášho imunitného systému
- ste dostali živú, oslabenú očkovaciu látku
- ste dostávali lieky na liečbu infekcií (antibiotiká) v predchádzajúcich dvoch týždňoch.

Tecentriq pôsobí na váš imunitný systém. Môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Riziko týchto vedľajších účinkov môže byť vyššie, ak už máte autoimunitné ochorenie (stav, keď telo napáda svoje vlastné bunky). Môžete tiež zaznamenať časté vzplanutia vášho autoimunitného ochorenia, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne.

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka (alebo ak si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako vám podajú Tecentriq.

Tecentriq môže spôsobiť niektoré vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Tieto vedľajšie účinky môžu nastať týždne i mesiace po použití poslednej dávky. Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete niektoré z nasledujúcich príznakov:

- zápal pľúc (pneumonitída): príznaky môžu zahŕňať kašeľ (jeho vznik alebo zhoršenie), dýchavičnosť a bolesti na hrudníku
- zápal pečene (hepatitída): príznaky hepatitídy môžu zahŕňať zožltnutie kože alebo očí, nevoľnosť, vracanie, krvácanie alebo tvorenie modrín, tmavý moč alebo bolesť brucha
- zápal čriev (kolitída): príznaky kolitídy môžu zahŕňať hnačku (vodová, riedka alebo mäkká stolica), krv v stolici a bolesť brucha

- zápal štítnej, nadobličkovej žľazy a hypofýzy (hypotyreóza, hypertyreóza, nadobličková nedostatočnosť alebo hypofyzitída): príznaky môžu zahŕňať únavu, úbytok telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, zmeny nálad, vypadávanie vlasov, zápchu, závrat, bolesť hlavy, zvýšený smäd, zvýšený objem moču a zmeny videnia
- cukrovka (diabetes) 1. typu, vrátane závažného, niekedy život ohrozujúceho stavu spôsobeného kyselinou (ketolátkami) v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): príznaky môžu zahŕňať neobvyklý hlad či smäd, potrebu častejšieho močenia, úbytok telesnej hmotnosti, pocity únavy alebo ťažkosti s jasným myslením, sladko páchnuci alebo ovocný dych, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu, pocit na vracanie alebo vracanie, bolesť brucha a hlboké alebo rýchle dýchanie
- zápal mozgu (encefalitída) alebo zápal blany obklopujúcej miechu a mozog (meningitída): príznaky môžu zahŕňať stuhnutosť krku, bolesti hlavy, horúčku, zimnicu, vracanie, zvýšenú citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť
- zápal nervu alebo nervové problémy (neuropatia): príznaky môžu zahŕňať slabosť svalov rúk a nôh alebo svalov tváre, dvojité videnie, ťažkosti s hovorením a žuvaním, tŕpnutie (znížená citlivosť) a brnenie v rukách a nohách
- zápal miechy (myelitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť, nezvyčajné pocity ako tŕpnutie, brnenie, chlad alebo pálenie, slabosť rúk alebo nôh a problémy s močovým mechúrom a s črevami
- zápal pankreasu (pankreatitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť v oblasti brucha, nevoľnosť a vracanie
- zápal srdcového svalu (myokarditída): príznaky môžu zahŕňať dýchavičnosť, zníženie tolerancie fyzického cvičenia, pocit únavy, bolesť na hrudníku, opuch členkov alebo nôh, nepravidelný pulz srdca a mdloby
- zápal obličiek (nefritída), príznaky môžu zahŕňať zmeny v objeme a farbe moču, bolesť v panve a opuch tela a môže viesť k zlyhaniu obličiek
- zápal svalov (myozitída); príznaky môžu zahŕňať svalovú slabosť, únavu po chôdzi alebo po státí, potkýnanie alebo pády a ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním
- závažné reakcie súvisiace s podaním infúzie, vrátane závažných alergických reakcií (ktoré sa vyskytnú počas infúzie alebo do jedného dňa po podaní infúzie): môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, dýchavičnosť a návaly horúčavy
- závažné kožné reakcie (SCAR, z anglického severe cutaneous adverse reactions), ktoré môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu): príznaky sú podobné príznakom myokarditídy a môžu zahŕňať bolesť na hrudníku (v prípade zápalu osrdcovníka je zvyčajne v prednej časti hrudníka, je ostrá a zhoršuje sa pri hlbokom dýchaní a zlepšuje sa pri sedení alebo v predklone), kašeľ, nepravidelný pulz srdca, opuchy členkov, nôh alebo brucha, dýchavičnosť, únavu a mdloby
- stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (hemofagocytová lymfohistiocytóza): príznaky môžu zahŕňať zväčšenie pečene a/alebo sleziny, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, abnormality obličiek a problémy so srdcom
- zápal strednej vrstvy oka (uveitída): príznaky môžu zahŕňať bolestivé červené oko, zmeny zraku alebo citlivosť na svetlo
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia): prejavy a príznaky môžu zahŕňať bledú pokožku, únavu, dýchavičnosť, tmavý moč

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste okamžite informovali svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov rôznych stavov uvedených vyššie, napríklad ak máte príznaky ovplyvňujúce vaše srdce, svaly a zrak súčasne.

Nepokúšajte sa sami liečiť svoje príznaky inými liekmi. Lekár vám môže:
- podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo komplikáciám, a aby sa zmiernili príznaky,
- oddialiť podanie vašej ďalšej dávky Tecentriqu,
- alebo úplne ukončiť vašu liečbu Tecentriqom.

Vyšetrenia a kontroly

Lekár vám pred liečbou skontroluje váš celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež krvné testy.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Tecentriqu v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Tecentriq

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vrátane rastlinných liekov.

Tehotenstvo a antikoncepcia

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Tecentriq vám nebude podaný, ak ste tehotná, pokiaľ to váš lekár nebude považovať za nevyhnutné. Účinky Tecentriqu u tehotných žien nie sú známe, ale je možné, že liečivo môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu:
  - počas liečby Tecentriqom a
  - počas 5 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku.
- Ak počas liečby Tecentriqom otehotniete, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Tecentriq vylučuje do materského mlieka. Spýtajte sa svojho lekára, či máte prestať dojčiť alebo či máte prestať používať Tecentriq.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tecentriq má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu, neveďte vozidlá, ani neobsluhujte žiadne stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Tecentriq obsahuje polysorbát (E 432)

Tecentriq 840 mg obsahuje 5,6 mg polysorbátu 20 v každej 14 ml dávke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Tecentriq 1 200 mg obsahuje 8,0 mg polysorbátu 20 v každej 20 ml dávke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Karta pacienta

Dôležité informácie z tejto písomnej informácie nájdete v karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste si túto kartu pacienta ponechali a ukázali ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

3. Ako používať Tecentriq

Liečbu Tecentriqom vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe nádorov v nemocnici alebo na klinike.

Existujú dva rôzne typy (liekové formy) Tecentriqu:
- jeden sa podáva infúziou do žily (intravenóznou infúziou)
- druhý sa podáva injekciou pod kožu (subkutánnou injekciou).

Váš lekár môže zvážiť prechod z liečby intravenóznym Tecentriqom na liečbu subkutánnym Tecentriqom (a naopak), ak usúdi, že je to pre vás vhodné.

Aké množstvo intravenózneho Tecentriqu sa podáva

Odporúčaná dávka je buď:
- 840 miligramov (mg) každé dva týždne, alebo
- 1 200 miligramov (mg) každé tri týždne, alebo
- 1 680 miligramov (mg) každé štyri týždne.

Ako sa intravenózny Tecentriq podáva

Tecentriq vám budú podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily (intravenózna, t.j. vnútrožilová infúzia).

Prvá infúzia vám bude podaná počas 60 minút.
- Váš lekár vás bude počas prvej infúzie pozorne sledovať.
- Ak počas prvej infúzie nebudete mať žiadnu reakciu na infúziu, nasledujúce infúzie vám budú podané počas 30 minút.

Ako dlho liečba trvá

Váš lekár bude pokračovať v podávaní Tecentriqu dovtedy, kým nezistí, že pre vás už viac nie je prospešný. Liečba sa však môže ukončiť, ak sa vedľajšie účinky stanú veľmi obťažnými.

Ak vynecháte dávku Tecentriqu

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, ihneď si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste v dostávaní infúzií pokračovali.

Ak prestanete používať Tecentriq

Neukončite liečbu Tecentriqom, pokým sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby môže liek prestať účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky uvedené nižšie, alebo ak sa tieto účinky zhoršia. Môžu sa objaviť týždne i mesiace po podaní poslednej dávky. Nepokúšajte sa sami liečiť inými liekmi:

Tecentriq používaný samostatne

V klinických skúšaniach s Tecentriqom užívaným samostatne boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- horúčka
- nevoľnosť
- vracanie
- pocit veľkej únavy (nadmerná únava)
- nedostatok energie
- svrbenie kože
- hnačka
- bolesť v kĺboch
- vyrážka
- znížená chuť do jedla
- dýchavičnosť
- infekcie močových ciest
- bolesť chrbta
- kašeľ
- bolesť hlavy
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- zápal pľúc (pneumonitída)
- nízka hladina kyslíka, čo môže spôsobovať dýchavičnosť ako dôsledok zápalu pľúc (hypoxia)
- bolesť brucha
- bolesť vo svaloch a v kostiach
- zápal pečene
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (preukázané vyšetrením), ktoré môžu byť prejavom zápalu pečene
- ťažkosti s prehĺtaním
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- znížená funkcia štítnej žľazy (hypotyreóza)
- reakcie súvisiace s infúziou lieku (reakcie na infúziu, reakcie z precitlivenosti, syndróm uvoľnenia cytokínov alebo anafylaxia)
- ochorenie podobné chrípke
- zimnica
- zápal čriev
- nízky počet krvných doštičiek, v dôsledku čoho sa vám ľahšie tvoria modriny alebo krvácate (trombocytopénia)
- vysoká hladinu cukru v krvi
- nachladnutie (nazofaryngitída)
- bolesť v ústach a hltane alebo sucho v ústach
- suchá koža
- testy obličiek mimo normy (možné poškodenie obličiek)
- zvýšená funkcia štítnej žľazy (hypertyreóza)
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu)
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť necitlivosť (tŕpnutie), bolesť a/alebo stratu motorických funkcií (periférna neuropatia)
- zápal kĺbov (artritída)

- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej, čo môže zvýšiť riziko infekcie (neutropénia)
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže vysokú hladinu gama-glutamyltransferázy
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny albumínu (hypoalbuminémia), fosfátu (hypofosfatémia) alebo vápnika (hypokalciémia)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
- zápal pankreasu
- necitlivosť (tŕpnutie) alebo paralýza (ochrnutie) končatín, ktoré môžu byť prejavmi Guillainovho-Barrého syndrómu
- zápal blany obklopujúcej miechu a mozog
- nízke hladiny hormónov nadobličiek
- cukrovka 1. typu (vrátane diabetickej ketoacidózy)
- zápal svalov (myozitída)
- začervenaná, suchá, zhrubnutá koža so šupinatými ložiskami (psoriáza)
- zápal obličiek
- svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov, ktoré môžu byť závažné (závažné kožné reakcie)
- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy), uloženej v spodnej časti mozgu
- zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (preukázaná testom), čo môže byť prejavom zápalu svalov alebo srdca
- zmeny kdekoľvek na koži a/alebo na genitálnej oblasti, ktoré sú spojené s vysychaním, stenčovaním, svrbením a bolesťou (lišajové ochorenia)
- zápal oka (uveitída)
- zápal okolo šliach (tenosynovitída)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- zápal srdcového svalu
- myasténia gravis, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť
- hemofagocytová lymfohistiocytóza, stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky
- zápal miechy (myelitída)
- slabosť tvárových nervov a tvárových svalov (paréza tvárového nervu)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- typ herpesvírusovej infekcie (cytomegalovírusová infekcia)
- zápalové ochorenie postihujúce najmä kožu, pľúca a oko (sarkoidóza)
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
- zápal močového mechúra. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)

Tecentriq používaný v kombinácii s liekmi proti rakovine
V klinických skúšaniach s Tecentriqom podávaným v kombinácii s liekmi proti rakovine boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej, ktorý môže zvýšiť riziko infekcie (neutropénia, leukopénia)

- nízky počet krvných doštičiek, čo môže s väčšou pravdepodobnosťou zapríčiniť vznik modrín alebo krvácanie (trombocytopénia)
- zápcha
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť necitlivosť (tŕpnutie), bolesť a/alebo stratu motorických funkcií (periférna neuropatia)
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (hypotyreóza)
- strata chuti do jedla
- dýchavičnosť
- hnačka
- nevoľnosť
- svrbenie kože
- vyrážka
- bolesť kĺbov
- pocit veľkej únavy (únava)
- horúčka
- bolesť hlavy
- kašeľ
- bolesť vo svaloch a v kostiach
- vracanie
- bolesť chrbta
- nedostatok energie
- infekcia pľúc
- nachladnutie (nazofaryngitída)
- strata vlasov
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- opuch rúk alebo nôh

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- zápal ústnej dutiny alebo pier
- chrapľavý hlas (dysfónia)
- nízka hladina horčíka (hypomagneziémia), ktorá môže spôsobiť slabosť a svalové kŕče, necitlivosť (tŕpnutie) a bolesť v rukách a nohách
- prítomnosť bielkovín v moči (proteinúria)
- zápal čriev
- strata vedomia
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (preukázané vyšetrením), ktoré môžu byť prejavom zápalu pečene
- zmena chuti (dysgeúzia)
- pokles počtu lymfocytov (typ bielych krviniek), ktorý sa spája so zvýšeným rizikom infekcie
- testy obličiek mimo normy (možné poškodenie obličiek)
- zvýšená činnosť štítnej žľazy (hypertyreóza)
- závrat
- reakcie súvisiace s infúziou lieku (reakcie na infúziu, reakcie z precitlivenosti, syndróm uvoľnenia cytokínov alebo anafylaxia)
- závažná infekcia krvi (sepsa)
- zápal kĺbov (artritída)
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže vysokú hladinu gama-glutamyltransferázy
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny albumínu (hypoalbuminémia), fosfátu (hypofosfatémia) alebo vápnika (hypokalciémia)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
- začervenaná, suchá, zhrubnutá koža so šupinatými ložiskami (psoriáza)

- svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov, ktoré môžu byť závažné (závažné kožné reakcie)
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu)
- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy), uloženej v spodnej časti mozgu
- zápal okolo šliach (tenosynovitída)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- hemofagocytová lymfohistiocytóza, stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky
- slabosť tvárových nervov a tvárových svalov (paréza tvárového nervu)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- zmeny kdekoľvek na koži a/alebo na genitálnej oblasti, ktoré sú spojené s vysychaním, stenčovaním, svrbením a bolesťou (lišajové ochorenia)
- zápal oka (uveitída)
- typ herpesvírusovej infekcie (cytomegalovírusová infekcia)
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov alebo sa jeho prejavy zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tecentriq

Tecentriq bude uchovávať zdravotnícky pracovník v nemocnici alebo na klinike. Podmienky na uchovávanie sú nasledovné:
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Riedený roztok sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C alebo dlhšie ako 8 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C), pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je kalný, ak má zmenu sfarbenia alebo ak obsahuje čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš zdravotnícky pracovník zlikviduje nepoužitú časť infúzneho roztoku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tecentriq obsahuje

- Liečivo je atezolizumab. Každý ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 60 mg atezolizumabu.
  Každá 14 ml injekčná liekovka obsahuje 840 mg atezolizumabu.
  Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 1 200 mg atezolizumabu.
- Po nariedení má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú histidín, ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E 432) (pozri časť 2 „Tecentriq obsahuje polysorbát“) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Tecentriq a obsah balenia

Tecentriq je koncentrát na infúzny roztok. Je to číra, bezfarebná až žltkastá tekutina.
Tecentriq je dostupný v balení s 1 sklenenou injekčnou liekovkou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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 2038211
1

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na riedenie

Pre odporúčanú dávku 840 mg: 14 ml koncentrátu Tecentriqu sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Pre odporúčanú dávku 1 200 mg: 20 ml koncentrátu Tecentriq sa má odobrať z injekčnej liekovky a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Pre odporúčanú dávku 1 680 mg: 28 ml koncentrátu Tecentriqu sa má odobrať z dvoch injekčných liekoviek Tecentriqu 840 mg a zriediť v infúznom vaku z polyvinylchloridu (PVC), polyolefínu (PO), polyetylénu (PE) alebo polypropylénu (PP), ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

Po nariedení má byť finálna koncentrácia riedeného roztoku medzi 3,2 a 16,8 mg/ml. Infúzny vak sa má jemne prevrátiť, aby sa roztok premiešal a aby sa zabránilo speneniu. Pripravený infúzny roztok sa má ihneď podať.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu sfarbenia. Ak sa v roztoku pozorujú cudzorodé častice alebo zmena sfarbenia, roztok sa nemá používať.

Nebola pozorovaná žiadna inkompatibilita medzi Tecentriqom a infúznym vakom s povrchom z PVC, PO, PE alebo PP. Okrem toho neboli pozorované žiadne inkompatibility s membránami in-line filtrov z polyétersulfónu alebo polysulfónu, a infúznym setom a ostatným infúznym vybavením z PVC, PE, polybutadiénu alebo polyuretánu. Použitie in-line filtra nie je povinné.

Riedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného infúzneho roztoku je preukázaná až do 24 hodín pri teplote ≤ 30 °C a až do 30 dní pri 2 °C až 8 °C od času prípravy roztoku.

Z mikrobiologického hľadiska sa infúzny roztok má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania otvoreného lieku je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín pri izbovej teplote (≤ 25 °C), pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Spôsob podávania

Tecentriq je na intravenózne použitie. Infúzny roztok sa nesmie podávať vo forme intravenóznej pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Začiatočná dávka Tecentriqu sa má podávať počas 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, všetky následné infúzie sa môžu podávať počas 30 minút.

Nepodávajte iné lieky cez rovnakú infúznu súpravu.

Likvidácia

Uvoľnenie Tecentriqu do životného prostredia sa má minimalizovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národ
nými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Tecentriq 1 875 mg injekčný roztok
atezolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby mali pri sebe kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq
3. Ako používať Tecentriq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tecentriq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tecentriq a na čo sa používa

Čo je Tecentriq

Tecentriq je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo atezolizumab.
- Atezolizumab patrí do skupiny liekov nazývanej monoklonálne protilátky.
- Monoklonálna protilátka je typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifický cieľ v tele.
- Táto protilátka môže pomôcť vášmu imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Na čo sa Tecentriq používa

Tecentriq sa používa na liečbu dospelých s:
- typom rakoviny močového mechúra, ktorý sa nazýva uroteliálny karcinóm
- typom rakoviny pľúc, ktorý sa nazýva nemalobunkový nádor pľúc
- typom rakoviny pľúc, ktorý sa nazýva malobunkový nádor pľúc
- typom rakoviny prsníka, ktorý sa nazýva trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
- typom rakoviny pečene, ktorý sa nazýva hepatocelulárny karcinóm.

Pacienti môžu dostať liek Tecentriq, keď sa rakovina rozšírila do iných častí tela alebo sa vrátila po predchádzajúcej liečbe.

Pacienti môžu dostať liek Tecentriq, keď sa rakovina pľúc nerozšírila do iných častí tela a liečba bude podaná po operácii a chemoterapii. Liečba po operácii sa nazýva adjuvantná liečba.

Tecentriq sa môže podávať v kombinácii s inými liekmi proti rakovine. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu ostatných liekov proti rakovine, ktoré dostávate. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Ako Tecentriq účinkuje

Tecentriq sa viaže na špecifickú bielkovinu vo vašom tele, ktorá sa nazýva ligand receptora programovanej smrti bunky (programmed death-ligand 1, PD-L1). Táto bielkovina potláča fungovanie (obranu) imunitného systému vášho tela tak, že ochraňuje rakovinové bunky pred tým, aby boli napádané imunitnými bunkami. Tecentriq sa viaže na túto bielkovinu, a tak pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s nádorom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tecentriq

Tecentriq vám nemajú podať
- ak ste alergický na atezolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, poraďte sa o tom so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako použijete Tecentriq.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tecentriq, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:
- máte autoimunitné ochorenie (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky)
- vám bolo povedané, že sa nádor rozšíril do vášho mozgu
- ste mali v minulosti zápal pľúc (tzv. pneumonitída)
- máte alebo ste mali chronické vírusové ochorenie pečene vrátane hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV)
- ste infikovaný (nakazený) vírusom ľudskej imunodeficiencie **(**HIV) alebo máte syndróm získaného zlyhania imunity (AIDS)
- máte závažné kardiovaskulárne (srdcové) ochorenie alebo poruchy krvi alebo poškodenie orgánov v dôsledku nedostatočného prietoku krvi
- sa u vás vyskytli závažné vedľajšie účinky v súvislosti s liečbou inými protilátkami, ktoré pomáhajú vášmu imunitnému systému bojovať s nádorom
- ste dostávali lieky na stimuláciu vášho imunitného systému
- ste dostávali lieky na potlačenie vášho imunitného systému
- ste dostali živú, oslabenú očkovaciu látku
- ste dostávali lieky na liečbu infekcií (antibiotiká) v predchádzajúcich dvoch týždňoch.

Tecentriq pôsobí na váš imunitný systém. Môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Riziko týchto vedľajších účinkov môže byť vyššie, ak už máte autoimunitné ochorenie (stav, keď telo napáda svoje vlastné bunky). Môžete tiež zaznamenať časté vzplanutia vášho autoimunitného ochorenia, ktoré sú vo väčšine prípadov mierne.

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka (alebo ak si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako vám podajú Tecentriq.

Tecentriq môže spôsobiť niektoré vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Tieto vedľajšie účinky môžu nastať týždne i mesiace po použití poslednej dávky. Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete niektoré z nasledujúcich príznakov:
- zápal pľúc (pneumonitída): príznaky môžu zahŕňať kašeľ (jeho vznik alebo zhoršenie), dýchavičnosť a bolesti na hrudníku
- zápal pečene (hepatitída): príznaky hepatitídy môžu zahŕňať zožltnutie kože alebo očí, nevoľnosť, vracanie, krvácanie alebo tvorenie modrín, tmavý moč alebo bolesť brucha
- zápal čriev (kolitída): príznaky kolitídy môžu zahŕňať hnačku (vodová, riedka alebo mäkká stolica), krv v stolici a bolesť brucha

- zápal štítnej, nadobličkovej žľazy a hypofýzy (hypotyreóza, hypertyreóza, nadobličková nedostatočnosť alebo hypofyzitída): príznaky môžu zahŕňať únavu, úbytok telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, zmeny nálad, vypadávanie vlasov, zápchu, závrat, bolesť hlavy, zvýšený smäd, zvýšený objem moču a zmeny videnia
- cukrovka (diabetes) 1. typu, vrátane závažného, niekedy život ohrozujúceho stavu spôsobeného kyselinou (ketolátkami) v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): príznaky môžu zahŕňať neobvyklý hlad či smäd, potrebu častejšieho močenia, úbytok telesnej hmotnosti, pocity únavy alebo ťažkosti s jasným myslením, sladko páchnuci alebo ovocný dych, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu, pocit na vracanie alebo vracanie, bolesť brucha a hlboké alebo rýchle dýchanie
- zápal mozgu (encefalitída) alebo zápal blany obklopujúcej miechu a mozog (meningitída): príznaky môžu zahŕňať stuhnutosť krku, bolesti hlavy, horúčku, zimnicu, vracanie, zvýšenú citlivosť očí na svetlo, zmätenosť a ospalosť
- zápal nervu alebo nervové problémy (neuropatia): príznaky môžu zahŕňať slabosť svalov rúk a nôh alebo svalov tváre, dvojité videnie, ťažkosti s hovorením a žuvaním, tŕpnutie (znížená citlivosť) a brnenie v rukách a nohách
- zápal miechy (myelitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť, nezvyčajné pocity ako tŕpnutie, brnenie, chlad alebo pálenie, slabosť rúk alebo nôh a problémy s močovým mechúrom a s črevami
- zápal pankreasu (pankreatitída): príznaky môžu zahŕňať bolesť v oblasti brucha, nevoľnosť a vracanie
- zápal srdcového svalu (myokarditída): príznaky môžu zahŕňať dýchavičnosť, zníženie tolerancie fyzického cvičenia, pocit únavy, bolesť na hrudníku, opuch členkov alebo nôh, nepravidelný pulz srdca a mdloby
- zápal obličiek (nefritída), príznaky môžu zahŕňať zmeny v objeme a farbe moču, bolesť v panve a opuch tela a môže viesť k zlyhaniu obličiek
- zápal svalov (myozitída); príznaky môžu zahŕňať svalovú slabosť, únavu po chôdzi alebo po státí, potkýnanie alebo pády a ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním
- závažné reakcie súvisiace s podaním injekcie, vrátane závažných alergických reakcií (ktoré sa vyskytnú počas podávania injekcie alebo do jedného dňa po podaní injekcie): môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, dýchavičnosť a návaly horúčavy
- závažné kožné reakcie (SCAR, z anglického severe cutaneous adverse reactions), ktoré môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu): príznaky sú podobné príznakom myokarditídy a môžu zahŕňať bolesť na hrudníku (v prípade zápalu osrdcovníka je zvyčajne v prednej časti hrudníka, je ostrá a zhoršuje sa pri hlbokom dýchaní a zlepšuje sa pri sedení alebo v predklone), kašeľ, nepravidelný pulz srdca, opuchy členkov, nôh alebo brucha, dýchavičnosť, únavu a mdloby
- stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (hemofagocytová lymfohistiocytóza): príznaky môžu zahŕňať zväčšenie pečene a/alebo sleziny, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, problémy s dýchaním, ľahkú tvorbu modrín, abnormality obličiek a problémy so srdcom
- zápal strednej vrstvy oka (uveitída): príznaky môžu zahŕňať bolestivé červené oko, zmeny zraku alebo citlivosť na svetlo
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia): prejavy a príznaky môžu zahŕňať bledú pokožku, únavu, dýchavičnosť, tmavý moč

Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste okamžite informovali svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov rôznych stavov uvedených vyššie, napríklad ak máte príznaky ovplyvňujúce vaše srdce, svaly a zrak súčasne.

Nepokúšajte sa sami liečiť svoje príznaky inými liekmi. Lekár vám môže:
- podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo komplikáciám, a aby sa zmiernili príznaky,

- oddialiť podanie vašej ďalšej dávky Tecentriqu,
- alebo úplne ukončiť vašu liečbu Tecentriqom.

Vyšetrenia a kontroly

Lekár vám pred liečbou skontroluje váš celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež krvné testy.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Tecentriqu v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Tecentriq

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vrátane rastlinných liekov.

Tehotenstvo a antikoncepcia

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Tecentriq vám nebude podaný, ak ste tehotná, pokiaľ to váš lekár nebude považovať za nevyhnutné. Účinky Tecentriqu u tehotných žien nie sú známe, ale je možné, že liečivo môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu:
  - počas liečby Tecentriqom a
  - počas 5 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku.
- Ak počas liečby Tecentriqom otehotniete, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Tecentriq vylučuje do materského mlieka. Spýtajte sa svojho lekára, či máte prestať dojčiť alebo či máte prestať používať Tecentriq.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tecentriq má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu, neveďte vozidlá, ani neobsluhujte žiadne stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Tecentriq obsahuje polysorbát (E 432)

Tento liek obsahuje 9 mg polysorbátu 20 v každej 15 ml dávke, čo zodpovedá 0,6 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Karta pacienta

Dôležité informácie z tejto písomnej informácie nájdete v karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste si túto kartu pacienta ponechali a ukázali ju svojmu partnerovi alebo opatrovateľom.

3. Ako používať Tecentriq

Liečbu Tecentriqom vám bude podávať lekár so skúsenosťami v liečbe nádorov.

Existujú dva rôzne typy (liekové formy) Tecentriqu:
- jeden sa podáva infúziou do žily (intravenóznou infúziou)
- druhý sa podáva injekciou pod kožu (subkutánnou injekciou).

Váš lekár môže zvážiť prechod z liečby subkutánnym Tecentriqom na liečbu intravenóznym Tecentriqom (a naopak), ak usúdi, že je to pre vás vhodné.

Aké množstvo subkutánneho Tecentriqu sa podáva
Odporúčaná dávka injekčného roztoku Tecentriq je 1 875 mg každé tri týždne.

Ako sa subkutánny Tecentriq podáva
Tecentriq sa podáva injekciou pod kožu (subkutánnou injekciou).
- Injekcia bude podaná do stehna počas približne 7 minút
- Miesto podania injekcie bude striedavo ľavé a pravé stehno
- Váš lekár alebo zdravotná sestra budú dbať na to, aby bola každá injekcia podaná do nového miesta (najmenej 2,5 cm od akéhokoľvek predchádzajúceho miesta vpichu) a aby nebola podaná do miest, kde je koža červená, podliata krvou, citlivá alebo stvrdnutá
- Injekcie akýchkoľvek ďalších liekov sa musia podávať do iných miest

Ako dlho liečba trvá
Váš lekár bude pokračovať v podávaní Tecentriqu dovtedy, kým nezistí, že pre vás už viac nie je prospešný. Liečba sa však môže ukončiť, ak sa vedľajšie účinky stanú veľmi obťažnými.

Ak vynecháte dávku Tecentriqu
Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, ihneď si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste v dostávaní injekcií pokračovali.

Ak prestanete používať Tecentriq
Neukončite liečbu Tecentriqom, pokým sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby môže liek prestať účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky uvedené nižšie, alebo ak sa tieto účinky zhoršia. Môžu sa objaviť týždne i mesiace po podaní poslednej dávky. Nepokúšajte sa sami liečiť inými liekmi:

Tecentriq používaný samostatne
V klinických skúšaniach s Tecentriqom užívaným samostatne boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- horúčka
- nevoľnosť
- vracanie
- pocit veľkej únavy (nadmerná únava)

- nedostatok energie
- svrbenie kože
- hnačka
- bolesť v kĺboch
- vyrážka
- znížená chuť do jedla
- dýchavičnosť
- infekcie močových ciest
- bolesť chrbta
- kašeľ
- bolesť hlavy
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- zápal pľúc (pneumonitída)
- nízka hladina kyslíka, čo môže spôsobovať dýchavičnosť ako dôsledok zápalu pľúc (hypoxia)
- bolesť brucha
- bolesť vo svaloch a v kostiach
- zápal pečene
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (preukázané vyšetrením), ktoré môžu byť prejavom zápalu pečene
- ťažkosti s prehĺtaním
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- znížená funkcia štítnej žľazy (hypotyreóza)
- reakcie súvisiace s infúziou lieku (reakcie na infúziu, reakcie z precitlivenosti, syndróm uvoľnenia cytokínov alebo anafylaxia)
- ochorenie podobné chrípke
- zimnica
- zápal čriev
- nízky počet krvných doštičiek, v dôsledku čoho sa vám ľahšie tvoria modriny alebo krvácate (trombocytopénia)
- vysoká hladinu cukru v krvi
- nachladnutie (nazofaryngitída)
- bolesť v ústach a hltane alebo sucho v ústach
- suchá koža
- testy obličiek mimo normy (možné poškodenie obličiek)
- zvýšená funkcia štítnej žľazy (hypertyreóza)
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu)
- lokálna reakcia v mieste vpichu
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť necitlivosť (tŕpnutie), bolesť a/alebo stratu motorických funkcií (periférna neuropatia)
- zápal kĺbov (artritída)
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej, čo môže zvýšiť riziko infekcie (neutropénia)
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže vysokú hladinu gama-glutamyltransferázy
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny albumínu (hypoalbuminémia), fosfátu (hypofosfatémia) alebo vápnika (hypokalciémia)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
- zápal pankreasu
- necitlivosť (tŕpnutie) alebo paralýza (ochrnutie) končatín, ktoré môžu byť prejavmi Guillainovho-Barrého syndrómu
- zápal blany obklopujúcej miechu a mozog
- nízke hladiny hormónov nadobličiek
- cukrovka 1. typu (vrátane diabetickej ketoacidózy)
- zápal svalov (myozitída)
- začervenaná, suchá, zhrubnutá koža so šupinatými ložiskami (psoriáza)
- zápal obličiek
- svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov, ktoré môžu byť závažné (závažné kožné reakcie)
- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy), uloženej v spodnej časti mozgu
- zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (preukázaná testom), čo môže byť prejavom zápalu svalov alebo srdca
- zmeny kdekoľvek na koži a/alebo na genitálnej oblasti, ktoré sú spojené s vysychaním, stenčovaním, svrbením a bolesťou (lišajové ochorenia)
- zápal oka (uveitída)
- zápal okolo šliach (tenosynovitída)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- zápal srdcového svalu
- myasténia gravis, ochorenie, ktoré môže spôsobiť svalovú slabosť
- hemofagocytová lymfohistiocytóza, stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky
- zápal miechy (myelitída)
- slabosť tvárových nervov a tvárových svalov (paréza tvárového nervu)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- typ herpesvírusovej infekcie (cytomegalovírusová infekcia)
- zápalové ochorenie postihujúce najmä kožu, pľúca a oko (sarkoidóza)
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
- zápal močového mechúra. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)

Tecentriq používaný v kombinácii s liekmi proti rakovine
V klinických skúšaniach s Tecentriqom podávaným v kombinácii s liekmi proti rakovine boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
- nízky počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť únavu a dýchavičnosť
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou alebo bez nej, ktorý môže zvýšiť riziko infekcie (neutropénia, leukopénia)
- nízky počet krvných doštičiek, čo môže s väčšou pravdepodobnosťou zapríčiniť vznik modrín alebo krvácanie (trombocytopénia)
- zápcha
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť necitlivosť (tŕpnutie), bolesť a/alebo stratu motorických funkcií (periférna neuropatia)
- nedostatočná činnosť štítnej žľazy (hypotyreóza)

- strata chuti do jedla
- dýchavičnosť
- hnačka
- nevoľnosť
- svrbenie kože
- vyrážka
- bolesť kĺbov
- pocit veľkej únavy (únava)
- horúčka
- bolesť hlavy
- kašeľ
- bolesť vo svaloch a v kostiach
- vracanie
- bolesť chrbta
- nedostatok energie
- infekcia pľúc
- nachladnutie (nazofaryngitída)
- strata vlasov
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- opuch rúk alebo nôh

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- zápal ústnej dutiny alebo pier
- chrapľavý hlas (dysfónia)
- nízka hladina horčíka (hypomagneziémia), ktorá môže spôsobiť slabosť a svalové kŕče, necitlivosť (tŕpnutie) a bolesť v rukách a nohách
- prítomnosť bielkovín v moči (proteinúria)
- zápal čriev
- strata vedomia
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (preukázané vyšetrením), ktoré môžu byť prejavom zápalu pečene
- zmena chuti (dysgeúzia)
- pokles počtu lymfocytov (typ bielych krviniek), ktorý sa spája so zvýšeným rizikom infekcie
- testy obličiek mimo normy (možné poškodenie obličiek)
- zvýšená činnosť štítnej žľazy (hypertyreóza)
- závrat
- reakcie súvisiace s infúziou lieku (reakcie na infúziu, reakcie z precitlivenosti, syndróm uvoľnenia cytokínov alebo anafylaxia)
- závažná infekcia krvi (sepsa)
- zápal kĺbov (artritída)
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže vysokú hladinu gama-glutamyltransferázy
- vyšetrenie krvi, ktoré preukáže nízke hladiny albumínu (hypoalbuminémia), fosfátu (hypofosfatémia) alebo vápnika (hypokalciémia)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb
- začervenaná, suchá, zhrubnutá koža so šupinatými ložiskami (psoriáza)
- svrbenie, pľuzgiere na koži, odlupovanie kože alebo kožné lézie a/alebo vredy v ústach alebo na sliznici nosa, hrdla alebo pohlavných orgánov, ktoré môžu byť závažné (závažné kožné reakcie)
- zápal osrdcovníka s nahromadením tekutiny v osrdcovníku (v niektorých prípadoch) (poruchy perikardu)

- zápal hypofýzy (podmozgovej žľazy), uloženej v spodnej časti mozgu
- zápal okolo šliach (tenosynovitída)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb
- hemofagocytová lymfohistiocytóza, stav, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky
- slabosť tvárových nervov a tvárových svalov (paréza tvárového nervu)
- celiakia (charakterizovaná príznakmi ako je bolesť žalúdka, hnačka a plynatosť po konzumácii jedla s obsahom gluténu)
- zmeny kdekoľvek na koži a/alebo na genitálnej oblasti, ktoré sú spojené s vysychaním, stenčovaním, svrbením a bolesťou (lišajové ochorenia)
- zápal oka (uveitída)
- typ herpesvírusovej infekcie (cytomegalovírusová infekcia)
- abnormálny rozpad červených krviniek (autoimunitná hemolytická anémia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené s neznámou frekvenciou (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
- nedostatok alebo zníženie množstva tráviacich enzýmov tvorených v pankrease (exokrinná pankreatická nedostatočnosť)

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov alebo sa jeho prejavy zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tecentriq

Tecentriq bude uchovávať zdravotnícky pracovník v nemocnici alebo na klinike. Podmienky na uchovávanie sú nasledovné:
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je kalný, ak má zmenu sfarbenia alebo ak obsahuje čiastočky.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš zdravotnícky pracovník zlikviduje nepoužitú časť infúzneho roztoku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tecentriq obsahuje
- Liečivo je atezolizumab. Každý ml obsahuje 125 mg atezolizumabu.
  Jedna injekčná liekovka s 15 ml roztoku obsahuje 1 875 mg atezolizumabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, metionín, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (E 432) (pozri časť 2 „Tecentriq obsahuje polysorbát“), rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Tecentriq a obsah balenia
Tecentriq je injekčný roztok. Je to číra, bezfarebná až žltkastá tekutina.

Tecentriq je dostupný v balení s 1 sklenenou injekčnou liekovkou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Výrobca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať štítky na injekčných liekovkách, aby sa zaistilo, že sa pacientovi podáva vhodná lieková forma (intravenózna alebo subkutánna lieková forma) tak, ako je predpísané.

Pred podaním injekčného roztoku Tecentriq je potrebné zrakom skontrolovať, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu.

Injekčný roztok Tecentriq je roztok pripravený na použitie, ktorý sa NEMÁ riediť ani miešať s inými liekmi.

Injekčný roztok Tecentriq je len na jednorazové použitie a má ho pripraviť zdravotnícky pracovník.

Neboli pozorované žiadne inkompatibility medzi injekčným roztokom Tecentriq a polypropylénom (PP), polykarbonátom (PC), nehrdzavejúcou oceľou (SS), polyvinylchloridom (PVC) a polyuretánmi (PU).

Príprava injekčnej striekačky

Z mikrobiologického hľadiska sa má Tecentriq injekčný roztok použiť ihneď po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, pretože tento liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné ani bakteriostatické látky.

- Vyberte injekčnú liekovku z chladničky, kde sa uchováva, a nechajte roztok dosiahnuť izbovú teplotu.
- Odoberte celý obsah injekčného roztoku Tecentriq z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej striekačky a prenosovej ihly (odporúča sa veľkosť ihly 18G).
- Odstráňte prenosovú ihlu a pripojte s.c. infúznu súpravu (napr. vybavenú ihlou s krídelkami/motýlikovou ihlou) obsahujúcu injekčnú ihlu veľkosti 23 - 25G [3/8” (10 mm) - 5/8” (16 mm)] z nehrdzavejúcej ocele. Použite s.c. infúznu súpravu s reziduálnym zadržaným objemom NEPRESAHUJÚCIM 0,5 ml na jedno podanie.
- Predplňte s.c. infúznu hadičku roztokom lieku, aby ste eliminovali prítomnosť vzduchu v infúznej hadičke a zastavte plnenie skôr, ako roztok dosiahne ihlu.
- Uistite sa, že injekčná striekačka obsahuje presne 15 ml roztoku lieku po predplnení a odstreknite nadbytočný objem zo striekačky.
- Podajte ihneď, aby ste zabránili upchatiu ihly. NEUCHOVÁVAJTE pripravenú injekčnú striekačku, ktorá bola pripojená k už predplnenej s.c. infúznej súprave.

Ak sa dávka nepodá ihneď, pozri „Uchovávanie injekčnej striekačky“ nižšie.

Uchovávanie injekčnej striekačky

- Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych podmienok to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.
- Ak sa dávka nemá podať ihneď, použite aseptickú techniku na odobratie celého obsahu injekčného roztoku Tecentriq z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, aby sa zaistil objem dávky (15 ml) a objem na predplnenie s.c. infúznej súpravy. Vymeňte prenosovú ihlu za uzatvárací vrchnák striekačky. NEPRIPOJTE s.c. infúznu súpravu pre uchovávanie.
- Pripravená injekčná striekačka sa môže uchovávať najviac 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C a počas najviac 8 hodín pri teplote ≤ 30 °C pri rozptýlenom dennom svetle a od času prípravy.

- Ak bola injekčná striekačka uchovávaná v chladničke, pred podaním nechajte injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu.

Spôsob podávania

Tecentriq injekčný roztok nie je určený na intravenózne podávanie a má sa podávať len subkutánnou injekciou.

Pred podaním vyberte injekčný roztok Tecentriq z chladničky a nechajte roztok dosiahnuť izbovú teplotu. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s injekčným roztokom Tecentriq pred podaním, pozri časť 6.6 SPC.

Podajte 15 ml injekčného roztoku Tecentriq subkutánne do stehna počas približne 7 minút. Odporúča sa použiť s.c. infúznu súpravu (napr. vybavenú ihlou s krídelkami/motýlikovou ihlou). Pacientovi NEPODÁVAJTE zostávajúci reziduálny zadržaný objem v hadičke.

Miesto podania injekcie má byť striedavo iba ľavé a pravé stehno. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 2,5 cm od miesta prechádzajúceho vpichu a nikdy sa nemá podať do miest, kde je koža červená, podliata krvou, citlivá alebo stvrdnutá. Počas liečby injekčným roztokom Tecentriq sa majú iné subkutánne podávané lieky prednostne podávať do iných miest.

Likvidácia

Uvoľnenie Tecentriqu do životného prostredia sa má minimalizovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.