

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba\*.

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba\*.

Po redčenju (glejte poglavje 6.6) je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml.

\*Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina. Raztopina ima pH 5,5 - 6,1 in osmolalnost 129 - 229 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Urotelijski karcinom (UC)

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki:

- so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali
- niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 5\%$  (glejte poglavje 5.1).

#### Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na  $\geq 50\%$  tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP (glejte poglavje 5.1 za merila za izbiro).

#### Razsejani NDRP

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR

mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na  $\geq 50\%$  TC ali  $\geq 10\%$  imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

#### Drobnocelični rak pljuč (DRP)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP (glejte poglavje 5.1).

#### Trojno negativni rak dojk (TNRD)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 1\%$  in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni.

#### Hepatocelularni karcinom (HCC)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka.

#### Testiranje PD-L1 pri bolnikih z UC ali TNRD ali NDRP

##### Zdravilo Tecentriq v monoterapiji

Bolnike za 1. linijo zdravljenja UC, zgodnji stadij NDRP ali 1. linijo zdravljenja razsejanega NDRP je treba izbrati na podlagi izražanja PD-L1 na tumorskih celicah, potrjenega z validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

##### Zdravilo Tecentriq v kombinaciji

Bolnike s predhodno nezdravljenim TNRD je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izražanja PD-L1 na tumorskih celicah, potrjenega z validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tecentriq je 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, **ali** 1680 mg, danega intravensko na štiri tedne, kot je navedeno v preglednici 1.

Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji (glejte tudi poglavje 5.1).

**Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila Tecentriq, danega intravensko**

<b>Indikacija</b>	<b>Priporočeni odmerek in raspored odmerjanja</b>	<b>Trajanje zdravljenja</b>
<b>Zdravilo Tecentriq v monoterapiji</b>		
UC v 1. liniji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
Razsejani NDRP v 1. liniji		
NDRP v zgodnjem stadiju	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul>	1 leto, razen v primeru ponovitve bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Več kot 1-letno trajanje zdravljenja ni raziskano.
UC v 2. liniji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul>	Do izgube klinične dobrobiti ali nesprejemljive toksičnosti.
NDRP v 2. liniji		
<b>Zdravilo Tecentriq v kombinaciji</b>		
Neploščatocelični NDRP v 1. liniji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štiri ali šest ciklov): bevacizumab, paklitaksel in karboplatin dajemo na 3 tedne.</p> <p>Faza vzdrževanja (brez kemoterapije): bevacizumab na 3 tedne.</p>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezni so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezni, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezni je v pristojnosti zdravnika.
Neploščatocelični NDRP v 1. liniji z nab-paklitakselom in karboplatinom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štiri ali šest ciklov): nab-paklitaksel in karboplatin dajemo 1. dan; dodatno dajemo nab-paklitaksel 8. in 15. dan vsakega 3-tedenskega cikla.</p>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezni so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezni, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezni je v pristojnosti zdravnika.

<b>Indikacija</b>	<b>Priporočeni odmerek in raspored odmerjanja</b>	<b>Trajanje zdravljenja</b>
Razsejani DRP v 1. liniji s karboplatinom in etopozidom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štirje cikli): karboplatin in etopozid dajemo 1. dan; etopozid dajemo tudi 2. in 3. dan vsakega 3-tedenskega cikla.</p>	Do napredovanja bolezní ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezní so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezní, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezní je v pristojnosti zdravnika.
Inoperabilni lokalno napređovali ali razsejani TNRD v 1. liniji z nab-paklitakselom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul> <p>Kadar zdravili dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati pred nab-paklitakselom. Nab-paklitaksel je treba dati v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.</p>	Do napredovanja bolezní ali nesprejemljive toksičnosti.
Napređovali ali neresektabilni HCC z bevacizumabom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg na 2 tedna ali</li> <li>• 1200 mg na 3 tedne ali</li> <li>• 1680 mg na 4 tedne</li> </ul> <p>Kadar zdravili dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati pred bevacizumabom. Bevacizumab dajemo v odmerku 15 mg/kg telesne mase na 3 tedne.</p>	Do izgube klinične dobrobiti ali nesprejemljive toksičnosti.

#### Zapozneli ali izpušćeni odmerki

V primeru izpušćenega načrtovanega odmerka zdravila Tecentriq je treba odmerek dati čim prej. Urnik dajanja zdravila je treba nato prilagoditi ustreznemu presledku med odmerki.

#### Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati.

**Preglednica 2. Nasveti za prilagoditev odmerka zdravila Tecentriq**

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
<b>Pnevmonitis</b>	2. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hepatitis pri bolnikih brez HCC</b>	2. stopnja: (ALT ali AST $> 3$ - do 5-kratna zgornja normalna meja [ZNM])  <i>ali</i>  bilirubin v krvi $> 1,5$ - do 3-kratna ZNM)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja: (ALT ali AST $> 5$ -kratna ZNM)  <i>ali</i>  bilirubin v krvi $> 3$ -kratna ZNM)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hepatitis pri bolnikih s HCC</b>	Če je izhodiščna AST/ALT znotraj normalnih mej in se poveča na $> 3$ - do $\leq 10$ -kratno ZNM  <i>ali</i>  Če je izhodiščna AST/ALT $> 1$ - do $\leq 3$ -kratna ZNM in se poveča na $> 5$ - do $\leq 10$ -kratno ZNM  <i>ali</i>  Če je izhodiščna AST/ALT $> 3$ - do $\leq 5$ -kratna ZNM in se poveča na $> 8$ - do $\leq 10$ -kratno ZNM	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Če se AST/ALT poveča na $> 10$ -kratno ZNM  <i>ali</i>  se skupni bilirubin poveča na $> 3$ -kratno ZNM	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Kolitis</b>	Driska 2. ali 3. stopnje (povečanje za $\geq 4$ iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem)  <i>ali</i>  simptomatski kolitis	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Driska ali kolitis 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
<b>Hipotiroidizem ali hipertiroidizem</b>	Simptomatski	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p><i>Hipotiroidizem</i> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z nadomestnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni in se koncentracija TSH znižuje.</p> <p><i>Hipertiroidizem</i> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z zdravilom za zdravljenje hipertiroze in se delovanje ščitnice izboljšuje.</p>
<b>Insuficienca naledvičnih žlez</b>	Simptomatski	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na <math>\leq 10</math> mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.</p>
<b>Hipofizitis</b>	2. ali 3. stopnja	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na <math>\leq 10</math> mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.</p>
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Sladkorna bolezen tipa 1</b>	Hiperglikemija 3. ali 4. stopnje (glukoza na tešče $> 250$ mg/dl ali 13,9 mmol/l)	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.</p>
<b>Izpuščaj/hudi kožni neželeni učinki</b>	3. stopnja ali sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN) <sup>1</sup>	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na <math>\leq 10</math> mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.</p>
	4. stopnja ali potrjen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) <sup>1</sup>	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miastenjski sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréjev sindrom, meningoencefalitis in pareza obraza</b>	Pareza obraza 1. ali 2. stopnje	<p>Odložite uporabo zdravila Tecentriq.</p> <p>Zdravljenje se lahko znova začne, če neželeni učinek popolnoma izzveni. Če neželeni učinek po odloženih uporabi zdravila Tecentriq ne izzveni popolnoma, trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.</p>

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
	Vse stopnje miastenijskega sindroma/miastenije gravis, Guillain-Barréjevega sindroma in meningoencefalitisa  ali pareza obraza 3. ali 4. stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Mielitis</b>	2., 3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Pankreatitis</b>	Zvišanje amilaze ali lipaze v serumu 3. ali 4. stopnje (> 2,0-kratna ZNM) ali pankreatitis 2. ali 3. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se raven serumske amilaze in lipaze v 12 tednih zniža na 0. ali 1. stopnjo ali ko simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Pankreatitis 4. stopnje ali ponovitev pankreatitisa ne glede na stopnjo	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miokarditis</b>	2. ali višja stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Nefritis</b>	2. stopnja: (koncentracija kreatinina > 1,5 do 3,0-kratna izhodiščna vrednost ali > 1,5 do 3,0-kratna ZNM)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja: (koncentracija kreatinina > 3,0-kratna izhodiščna vrednost ali > 3,0-kratna ZNM)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miozitis</b>	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.
	4. stopnja ali ponovljeni miozitis 3. stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Perikardialne motnje</b>	perikarditis 1. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq <sup>2</sup> .
	perikarditis 2. ali višje stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hemofagocitna limfohistiocitoza</b>	sum na hemofagocitno limfohistiocitozo <sup>1</sup>	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki</b>	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila, dokler se neželeni učinek v 12 tednih ne izboljša na 0. do 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	4. stopnja ali ponovljena 3. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq (razen pri endokrinopatijah, nadzorovanih z nadomestnimi hormoni).
<b>Drugi neželeni učinki Z infundiranjem povezane reakcije</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
	1. ali 2. stopnja	Zmanjšajte hitrost infundiranja ali ga prekinite. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek razreši.
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

Opomba: Toksičnost je potrebno oceniti po merilih trenutne različice NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>1</sup> ne glede na izrazitost

<sup>2</sup> Opravite podrobno kardiološko oceno, da ugotovite etiologijo, in ustrezno zdravite.



## Posebne populacije bolnikov

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Starejši

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom v starosti  $\geq 65$  let odmerka zdravila Tecentriq ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Azijski bolniki

Zaradi povečane hematološke toksičnosti, ki so jo opazili pri azijskih bolnikih v študiji IMpower150, je priporočljivo, da je začetni odmerek paklitaksela  $175 \text{ mg/m}^2$  na tri tedne.

### Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

### Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravila Tecentriq pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preskušali (glejte poglavje 5.2).

### Stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) $\geq 2$

Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG  $\geq 2$  niso bili vključeni v klinična preskušanja pri NDRP, TNRD, razsejanem DRP, 2. liniji zdravljenja UC in pri HCC (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

## Način uporabe

Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano.

Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzij se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah.

Za navodila o redčenju in ravnanju z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Imunsko pogojeni neželeni učinki

Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba.

Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Po izboljšanju na  $\leq 1$ . stopnjo je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Na podlagi majhnega števila podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih, katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni mogoče nadzorovati s sistemskim zdravljenjem s kortikosteroidi, se lahko razmisli o uvedbi drugih sistemskih imunosupresivov.

Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so opazili pogoste izbruhe osnovne avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagih in obvladljivih.

### Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere pnevmonitisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa.

V primeru pnevmonitisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalenta). Če se simptomi izboljšajo  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih zmanjša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru pnevmonitisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni hepatitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere hepatitisa, nekatere s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa.

Vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno.

Če pri bolnikih, ki nimajo HCC, hepatitis 2. stopnje (ALT ali AST  $> 3$ - do 5-kratna ZNM ali bilirubin v krvi  $> 1,5$ - do 3-kratna ZNM) traja več kot 5 do 7 dni, je treba zdravljenje z atezolizumabom zadržati in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalent). Če se neželeni

učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca.

Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru učinkov 3. ali 4. stopnje (ALT ali AST  $> 5,0$ -kratna ZNM ali bilirubin v krvi  $> 3$ -kratna ZNM) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Pri bolnikih s HCC je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, če se ALT ali AST zviša na  $> 3$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru normalne izhodiščne vrednosti ali na  $> 5$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru izhodiščne vrednosti od  $> 1$  do  $\leq 3$ -kratne ZNM ali na  $> 8$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru izhodiščne vrednosti od  $> 3$ -kratne do  $\leq 5$ -kratne ZNM ter traja več kot 5 do 7 dni; uvesti je treba od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali ekvivalenta. Če se učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba kortikosteroide postopoma zmanjšati v obdobju  $\geq 1$  meseca.

Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo v 12 tednih in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Če se ALT ali AST zviša na  $> 10$ -kratno ZNM ali se celokupni bilirubin zviša na  $> 3$ -kratno ZNM, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prenehati.

#### Imunsko pogojeni kolitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali primere diareje ali kolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa.

V primeru diareje 2. ali 3. stopnje (povečanje za  $\geq 4$  iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem) ali (simptomatskega) kolitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti. Če simptomi diareje ali kolitisa 2. stopnje trajajo  $> 5$  dni ali se ponovijo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalenta). V primeru diareje ali kolitisa 3. stopnje je treba uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalenta. Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru diareje ali kolitisa 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Kot možen s kolitisom povezan zaplet moramo upoštevati perforacijo prebavil.

#### Imunsko pogojene endokrinopatije

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienco nadledvičnih žlez, hipofizitis in sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov endokrinopatij. Delovanje ščitnice je treba spremljati pred zdravljenjem z atezolizumabom in redno med zdravljenjem. Razmisliti je treba o ustrezni izhodiščni obravnavi bolnikov z nenormalnimi testi delovanja ščitnice.

Asimptomatski bolniki z nenormalnimi izvidi testiranja delovanja ščitnice lahko prejmejo atezolizumab. V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti nadomeščanje ščitničnih hormonov, kot je potrebno. Izolirani hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem in brez kortikosteroidov. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravila za zdravljenje hipertiroze, kot je potrebno. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani in se delovanje ščitnice izboljšuje.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizolonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalentom). Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih zniža na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno).

Pri hipofizitisu 2. ali 3. stopnje je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti intravenske kortikosteroide (metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalent), po potrebi pa je treba uvesti nadomestne hormone. Ko se simptomi izboljšajo, je treba zdravljenje nadaljevati s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom. Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno). V primeru hipofizitisa 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

V primeru sladkorne bolezni tipa 1 je treba uvesti zdravljenje z insulinom. V primeru hiperglikemije  $\geq 3$ . stopnje (glukoza na tešče  $> 250$  mg/dl ali 13,9 mmol/l) je treba uporabo atezolizumaba odložiti. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.

#### Imunsko pogojeni meningoencefalitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili meningoencefalitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningitisa ali encefalitisa.

V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Uvesti je treba zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizolonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, je treba preiti na prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalent).

#### Imunsko pogojene nevropatije

Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opazili miastenijski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč, in parezo obraza. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije.

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili mielitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitisa.

V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. V poštev pride uvedba sistemskih kortikosteroidov v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta).

V primeru pareze obraza 1. ali 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in razmisliti o zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje se lahko znova začne le, če neželeni učinek popolnoma izzveni. V primeru pareze obraza 3. ali 4. stopnje ali katere koli druge nevropatije, ki po odloženem zdravljenju z atezolizumabom ne izzveni popolnoma, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

V primeru mielitisa 2., 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni pankreatitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in lipaze v serumu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis.

V primeru zvišanja serumske amilaze ali lipaze  $\geq 3$ . stopnje ( $> 2$ -kratna ZNM) ali pankreatitisa 2. ali 3. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko se serumska amilaza in lipaza v 12 tednih znižata na  $\leq 1$ . stopnjo, ali simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru pankreatitisa 4. stopnje ali ponovnega pankreatitisa ne glede na stopnjo je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni miokarditis

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opazili primere miokarditisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. Miokarditis je lahko tudi klinična manifestacija miozitisa in ga je treba ustrezno zdraviti.

Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba oceniti glede možnega miokarditisa, da se zagotovi začetek ustreznih ukrepov v zgodnji fazi. V primeru suma na miokarditis je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, takoj uvesti sistemske kortikosteroide v odmerku 1 do 2 mg/mg telesne mase/dan prednizona ali ekvivalenta in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je potrjena diagnoza miokarditisa, je treba v primeru miokarditisa  $\geq 2$ . stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

### Imunsko pogojeni nefritis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili nefritis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic.

V primeru nefritisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru nefritisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni miozitis

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opazili primere miozitisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miozitis. Bolnike z možnim miozitisom je treba spremljati glede znakov, ki kažejo na miokarditis.

Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi miozitisa, ga je treba skrbno spremljati in nemudoma napotiti k specialistu za oceno in zdravljenje. V primeru miozitisa 2. ali 3. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov zmanjšati, kot je klinično indicirano. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg peroralnega prednizona na dan (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom je treba trajno ukiniti v primeru miozitisa 4. stopnje ali ponovljenega miozitisa 3. stopnje ali kadar ni mogoče zmanjšati odmerka kortikosteroidov na ekvivalent  $\leq 10$  mg prednizona na dan v 12 tednih od začetka zdravljenja.

### Imunsko pogojeni hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o imunsko pogojenih hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje.

Glede na izrazitost neželenih učinkov je treba pri kožnih neželenih učinkih 3. stopnje uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali ekvivalenta. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. V primeru kožnih neželenih učinkov 4. stopnje je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in uvesti kortikosteroide.

Uporabo atezolizumaba je treba odložiti pri bolnikih s sumom na SJS ali TEN. Pri potrjenem SJS ali TEN je treba trajno prenehati z uporabo atezolizumaba.

Če nameravamo uporabiti atezolizumab pri bolniku, ki je pred tem že imel hud ali življenje ogrožajoč kožni neželeni učinek pri predhodnem zdravljenju z drugimi imunsko stimulirajočimi zdravili proti raku, je potrebna previdnost.

### Imunsko pogojene perikardialne motnje

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje, vključno s perikarditisom, perikardialnim izlivom in tamponado srca, nekatere s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov perikardialnih motenj.

Pri sumu na perikarditis 1. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Pri sumu na perikardialne motnje  $\geq 2$ . stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, uvesti takojšnje zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je postavljena diagnoza perikardialne motnje, je treba v primeru perikardialnih motenj  $\geq 2$ . stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

### Hemofagocitna limfohistiocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi (HLH), vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Na HLH je treba pomisliti, kadar je sindrom sproščanja citokinov netipičen ali dolgotrajen. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov HLH. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje.

### Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja atezolizumaba se lahko pojavijo še drugi možni imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno z neinfektivnim cistitisom.

Vse domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba oceniti, da se izključijo drugi vzroki. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov ter na podlagi njihove izrazitosti ukrepati s prilagoditvijo zdravljenja in uporabo kortikosteroidov, kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Z infundiranjem povezane reakcije

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom.

### Previdnostni ukrepi, povezani z boleznijo

#### *Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri razsejanem neploščatoceličnem NDRP*

Zdravniki morajo pred začetkom zdravljenja natančno pretehtati skupna tveganja kombiniranega zdravljenja s štirimi zdravili: z atezolizumabom, bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom (glejte poglavje 4.8).

#### *Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom pri razsejanem TNRD*

Nevtropenija in periferne nevropatije, ki se pojavijo med zdravljenjem z atezolizumabom in nab-paklitakselom, so lahko reverzibilne, če zdravljenje z nab-paklitakselom prekinemo. Glede posebnih previdnostnih ukrepov in kontraindikacij nab-paklitaksela morajo zdravniki prebrati povzetek glavnih značilnosti (SmPC) tega zdravila.

#### *Uporaba atezolizumaba pri UC pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom*

Izhodiščne in prognostične značilnosti bolezni 1. kohorte študijske populacije IMvigor210 so bile na splošno primerljive z značilnostmi bolnikov, ki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, vendar pa bi bili primerni za kombinirano kemoterapijo na osnovi karboplatina. Za podskupino bolnikov, neprimernih za katero koli kemoterapijo, ni dovolj podatkov, zato je treba atezolizumab pri njih uporabljati previdno, po temeljitem pretehtanju razmerja med možnimi tveganji in koristmi za vsakega posameznega bolnika.

#### *Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom*

Bolniki z NDRP ter jasnim vraščanjem v velike žile prsnega koša ali jasno kavitacijo pljučnih lezij, prikazano s slikanjem, so bili izključeni iz ključnega kliničnega preskušanja IMpower150, potem ko je bilo zabeleženih več primerov pljučne krvavitve s smrtnim izidom, ki je znan dejavnik tveganja zdravljenja z bevacizumabom.

Pri teh skupinah je treba zaradi pomanjkanja podatkov atezolizumab uporabljati previdno in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji zdravila za bolnika.

#### *Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z NDRP in dokazano mutacijo EGFR, ki jim je bolezen pri zdravljenju z erlotinibom in bevacizumabom napredovala*

V študiji IMpower150 ni podatkov o učinkovitosti atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z dokazano mutacijo EGFR, ki jim je bolezen napredovala tekom zdravljenja z erlotinibom in bevacizumabom.

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom pri HCC

Podatkov pri bolnikih s HCC z boleznijo jeter razreda B po Child-Pughovi lestvici, zdravljenih z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom, je zelo malo; trenutno ni na voljo podatkov pri bolnikih s HCC z boleznijo jeter ocene C po Child-Pughovi lestvici.

Bolniki, zdravljeni z bevacizumabom, imajo povečano tveganje za krvavitve, pri bolnikih s HCC, zdravljenih z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom, pa so poročali o primerih hude krvavitve iz prebavil, vključno s smrtnimi dogodki. Pri bolnikih s HCC je treba pred začetkom zdravljenja s kombinacijo atezolizumaba in bevacizumaba opraviti presejalni pregled in nato zdravljenje ezofagealnih varic v skladu s klinično prakso. Pri bolnikih, pri katerih se pri kombiniranem zdravljenju pojavijo krvavitve 3. ali 4. stopnje, je treba bevacizumab trajno ukiniti. Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab.

Med zdravljenjem z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom se lahko pojavi sladkorna bolezen. Zdravniki morajo pred in periodično med zdravljenjem z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom spremljati koncentracijo glukoze v krvi, kot je klinično indicirano.

### Monoterapija z atezolizumabom v prvi liniji zdravljenja razsejanega NDRP

Pred uvedbo monoterapije z atezolizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z NDRP morajo zdravniki upoštevati pozen začetek učinkovanja atezolizumaba. V prvih 2,5 mesecih po randomizaciji so v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo opažali večje število smrti; temu je sledila dolgoročna dobrobit za preživetje v skupini z atezolizumabom. Posebnih dejavnikov, povezanih z zgodnjimi smrtmi, niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

### Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preskušanja

V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z naslednjimi stanji: z anamnezo avtoimunske bolezni, anamnezo pnevmonitisa, simptomatskimi možganskimi zasevki, okužbo z virusom HIV, s hepatitisom B ali hepatitisom C (bolniki brez HCC), pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi ter bolniki z nezadostnim hematološkim delovanjem in delovanjem končnih organov. Prav tako v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so bili v obdobju 28 dni pred vključitvijo v študijo cepljeni z živim oslabljenim cepivom, ki so v obdobju 4 tednov pred vključitvijo v študijo dobili sistemska imunostimulacijska sredstva ali v obdobju 2 tednov sistemska imunosupresivna zdravila ali so v obdobju 2 tednov pred začetkom študijskega zdravljenja prejeli zdravljenje s peroralnimi ali intravenskimi antibiotiki.

### Kartica za bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 5 mesecev po zdravljenju z atezolizumabom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi atezolizumaba pri nosečnicah ni. Študij razvoja in reproduktivnih študij z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da zavrtje poti PD-L1/PD-1 v modelih brejosti pri miših lahko povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda s posledično smrtjo ploda (glejte poglavje 5.3). Ti rezultati kažejo možno tveganje, da bi uporaba atezolizumaba med nosečnostjo zaradi njegovega mehanizma delovanja lahko povzročila okvaro ploda, vključno z večjimi deleži splavov ali mrtvorodenosti.

Znano je, da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prehajajo skozi placentalno pregrado, atezolizumab pa je IgG1 in tako obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod.

Atezolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z atezolizumabom.

### Dojenje

Ni znano, ali se atezolizumab pri človeku izloča v materino mleko. Atezolizumab je monoklonsko protitelo in pričakovano je, da je prisoten v prvem mleku ter v majhni koncentraciji pozneje. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje uporabe zdravila Tecentriq, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih atezolizumaba na plodnost ni. Študij o reproduktivni in razvojni toksičnosti z atezolizumabom niso izvedli. Toda glede na 26-tedensko študijo toksičnosti ponavljajočih se odmerkov je atezolizumab vplival na menstrualne cikle ob ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat tolikšna, kot je AUC pri bolnikih med uporabo priporočenega odmerka; ta učinek je bil reverzibilen (glejte poglavje 5.3). Učinkov na spolne organe samcev ni bilo.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, ki se jim pojavi utrujenost, je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželene učinki

### Povzetek varnostnih značilnosti

Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji temeljijo na združenih podatkih 4739 bolnikov z različnimi vrstami tumorjev. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost (29,9 %), zmanjšan apetit (20,0 %), izpuščaj (20,0 %), navzea (19,4 %), diareja (18,4 %), zvišana telesna temperatura (18,3 %), kašelj (18,1 %), artralgijska bolečina (16,6 %), dispneja (16,4 %), srbenje (13,7 %), astenija (12,9 %), bolečina v hrbtu (12,5 %), bruhanje (11,9 %), okužba sečil (11,1 %) in glavobol (10,5 %).

Varnost atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami so ocenili pri 4535 bolnikih z različnimi vrstami tumorjev. Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 20\%$ ) so bili anemija (36,8 %), nevtropenija (36,6 %), navzea (35,5 %), utrujenost (33,1 %), alopecija (28,1 %), izpuščaj (27,8 %), diareja (27,6 %), trombocitopenija (27,1 %), zaprtost (25,8 %), zmanjšan apetit (24,7 %) in periferna nevropatija (24,4 %).

#### Uporaba atezolizumaba v adjuvantnem zdravljenju NDRP

Varnostni profil atezolizumaba se je v adjuvantnem zdravljenju pri populaciji bolnikov z NDRP (preskušanje IMpower010) v splošnem ujema z varnostnim profilom atezolizumaba v monoterapiji pri zdravljenju napredovale bolezni. Kljub temu je bila v raziskavi IMpower010 incidenca imunsko pogojenih neželenih učinkov atezolizumaba 51,7 % v primerjavi z 38,4 % pri združeni populaciji z napredovalo boleznijo, zdravljeni z monoterapijo. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zabeležili nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

#### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom

V študiji pri zdravljenju NDRP v prvi liniji (IMpower150) so opazili splošno večjo pogostnost neželenih učinkov v skupini s kombinacijo štirih zdravil (atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel in karboplatin) v primerjavi s skupino z atezolizumabom, paklitakselom in karboplatinom, vključno z neželenimi učinki 3. in 4. stopnje (63,6 % v primerjavi s 57,5 %), neželenimi učinki 5. stopnje (6,1 % v primerjavi z 2,5 %), neželenimi učinki posebnega pomena za atezolizumab (52,4 % v primerjavi z 48,0 %) in tudi neželenimi učinki, ki so vodili do ukinitve katerega koli študijskega zdravljenja (33,8 % v primerjavi s 13,3 %). Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom, so pogosteje ( $\geq 5\%$  razliko) poročali o navzei, diareji, stomatitisu, utrujenosti, zvišani telesni temperaturi, vnetju sluznice, zmanjšanem apetitu, zmanjšanju telesne mase, hipertenziji in proteinuriji. Drugi klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje v skupini z atezolizumabom, bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom, so bili epistaksa, hemoptiza, cerebrovaskularni dogodek, vključno s smrtnimi izidi.

Nadaljnje podrobnosti o resnih neželenih učinkih so navedene v poglavju 4.4.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti v preglednici 3 za atezolizumab v monoterapiji ali kombinaciji. Znani neželeni učinki samostojnega zdravljenja z atezolizumabom ali kemoterapijami se lahko pojavijo pri kombiniranem zdravljenju s temi zdravili, čeprav o njih v kliničnih preskušanjih s kombiniranim zdravljenjem niso poročali. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ), neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 3. Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom**

Atezolizumab v monoterapiji		Atezolizumab v kombinirani terapiji
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		
zelo pogosti	okužba sečil <sup>a</sup>	okužba pljuč <sup>b</sup>
pogosti		sepsa <sup>aj</sup>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
zelo pogosti		anemija, trombocitopenija <sup>d</sup> , nevtropenija <sup>e</sup> , levkopenija <sup>f</sup>
pogosti	trombocitopenija <sup>d</sup>	limfopenija <sup>g</sup>
redki	hemofagocitna limfohistiocitoza	hemofagocitna limfohistiocitoza
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		
pogosti	z infundiranjem povezane reakcije <sup>h</sup>	z infundiranjem povezane reakcije <sup>h</sup>
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>		
zelo pogosti		hipotiroidizem <sup>i</sup>
pogosti	hipotiroidizem <sup>i</sup> , hipertiroidizem <sup>j</sup>	hipertiroidizem <sup>j</sup>
občasni	sladkorna bolezen <sup>k</sup> , insuficienca nadledvičnih žlez <sup>l</sup>	
redki	hipofizitis <sup>m</sup>	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
zelo pogosti	zmanjšan apetit	zmanjšan apetit
pogosti	hipokaliemija <sup>ae</sup> , hiponatriemija <sup>af</sup> , hiperglikemija	hipokaliemija <sup>ae</sup> , hiponatriemija <sup>af</sup> , hipomagneziemija <sup>n</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>		
zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija <sup>o</sup> , glavobol
pogosti		sinkopa, omotica
občasni	Guillain-Barréjev sindrom <sup>p</sup> , meningoencefalitis <sup>q</sup>	
redki	miastenjski sindrom <sup>r</sup> , pareza obraza, mielitis	pareza obraza
<b>Bolezni oči</b>		
redki	uveitis	
<b>Srčne bolezni</b>		
pogosti	perikardialne motnje <sup>ao</sup>	
občasni		perikardialne motnje <sup>ao</sup>
redki	miokarditis <sup>s</sup>	
<b>Žilne bolezni</b>		
zelo pogosti		hipertenzija <sup>ai</sup>
pogosti	hipotenzija	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		

<b>Atezolizumab v monoterapiji</b>		<b>Atezolizumab v kombinirani terapiji</b>
zelo pogosti	dispneja, kašelj	dispneja, kašelj, nazofaringitis <sup>am</sup>
pogosti	pnevmonitis <sup>t</sup> , hipoksija <sup>ag</sup> , nazofaringitis <sup>am</sup>	disfonija
<b>Bolezni prebavil</b>		
zelo pogosti	navzea, bruhanje, diareja <sup>u</sup>	navzea, bruhanje, diareja <sup>u</sup> , zaprtost
pogosti	kolitis <sup>v</sup> , bolečine v trebuhu, disfagija, orofaringealna bolečina <sup>w</sup> , suha usta	stomatitis, disgevizija
občasni	pankreatitis <sup>x</sup>	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
pogosti	zvišanje AST, zvišanje ALT, hepatitis <sup>y</sup>	zvišanje AST, zvišanje ALT
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
zelo pogosti	izpuščaj <sup>z</sup> , srbenje	izpuščaj <sup>z</sup> , srbenje, alopecija <sup>ah</sup>
pogosti	suha koža	
občasni	hudi kožni neželeni učinki <sup>ak</sup> , psoriza <sup>an</sup>	hudi kožni neželeni učinki <sup>ak</sup> , psoriza <sup>an</sup>
redki	pemfigoid	pemfigoid
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
zelo pogosti	artralgija, bolečina v hrbtu	artralgija, mišično-skeletna bolečina <sup>aa</sup> , bolečina v hrbtu
pogosti	mišično-skeletna bolečina <sup>aa</sup>	
občasni	miozitis <sup>ab</sup>	
<b>Bolezni sečil</b>		
pogosti	zvišanje kreatinina v krvi <sup>c</sup>	proteinurija <sup>ac</sup> , zvišanje kreatinina v krvi <sup>c</sup>
občasni	nefritis <sup>ad</sup>	
neznana pogostnost	neinfektivni cistitis <sup>al</sup>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija, periferni edem
pogosti	gripi podobna bolezen, mrzlica	
<b>Preiskave</b>		
pogosti		zvišanje alkalne fosfataze v krvi

<sup>a</sup> Vključuje poročila o okužbi sečil, cistitisu, pielonefritisu, okužbi sečil z bakterijo *Escherichia*, bakterijski okužbi sečil, okužbi ledvic, akutnem pielonefritisu, kroničnem pielonefritisu, pielitisu, ledvičnem abscesu, streptokokni okužbi sečil, uretritisu, glivični okužbi sečil, okužbi sečil z bakterijo *Pseudomonas*.

<sup>b</sup> Vključuje poročila o pljučnici, bronhitisu, okužbi spodnjih dihal, plevralnem izlivu zaradi okužbe, traheobronhitisu, atipični pljučnici, pljučnem abscesu, poslabšanju kronične obstruktivne bolezni dihalnih poti zaradi okužbe, parakancerozni pljučnici, piopnevmotoraksu, plevralni okužbi, postoperativni pljučnici.

<sup>c</sup> Vključuje poročila o zvišanju kreatinina v krvi, hiperkreatininemiji.

<sup>d</sup> Vključuje poročila o trombocitopeniji, zmanjšanju števila trombocitov.

<sup>e</sup> Vključuje poročila o nevtropeniji, zmanjšanju števila nevtrofilcev, febrilni nevtropeniji, nevtropenični sepsi, granulocitopeniji.

- <sup>f</sup> Vključuje poročila o zmanjšanju števila belih krvnih celic, levkopeniji.
- <sup>g</sup> Vključuje poročila o limfopeniji, zmanjšanju števila limfocitov.
- <sup>h</sup> Vključuje poročila o z infundiranjem povezanih reakcijah, sindromu sproščanja citokinov, preobčutljivosti, anafilaksiji.
- <sup>i</sup> Vključuje poročila o prisotnosti protiteles proti ščitničnim antigenom, avtoimunskem hipotiroidizmu, avtoimunskem tiroiditisu, nenormalnem tiroideo-stimulirajočem hormonu v krvi, znižanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, zvišanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, sindromu evtiroidne bolezni, gošči, hipotiroidizmu, imunsko pogojenem hipotiroidizmu, miksedemu, miksedemski komi, primarnem hipotiroidizmu, motnji ščitnice, znižanju tiroidnih hormonov, nenormalnih izvidih preiskav delovanja ščitnice, tiroiditisu, akutnem tiroiditisu, znižanju tiroksina, znižanju prostega tiroksina, zvišanju prostega tiroksina, zvišanju tiroksina, znižanju trijodotironina, nenormalnem prostem trijodotironinu, znižanju prostega trijodotironina, zvišanju prostega trijodotironina, tistem tiroiditisu, kroničnem tiroiditisu.
- <sup>j</sup> Vključuje poročila o hipertiroidizmu, Basedowovi bolezni, endokrini oftalmopatiji, eksoftalmusu.
- <sup>k</sup> Vključuje poročila o sladkorni bolezni, sladkorni bolezni tipa 1, diabetični ketoacidozi, ketoacidozi.
- <sup>l</sup> Vključuje poročila o insuficienci nadledvičnih žlez, znižanju kortikotropina v krvi, pomanjkanju glukokortikoidov, primarni insuficienci nadledvičnih žlez, sekundarni adrenokortikalni insuficienci.
- <sup>m</sup> Vključuje poročila o hipofizitisu, motnji regulacije temperature.
- <sup>n</sup> Vključuje poročila o hipomagneziemiji, znižanju magnezija v krvi.
- <sup>o</sup> Vključuje poročila o periferni nevropatiji, avtoimunski nevropatiji, periferni sezorični nevropatiji, polinevropatiji, herpes zostru, periferni motorični nevropatiji, nevralgični amiotrofiji, periferni senzomotorični nevropatiji, toksični nevropatiji, aksonalni nevropatiji, lumbosakralni pleksopatiji, nevropatski artropatiji, okužbi perifernega živca, nevritisu, imunsko pogojeni nevropatiji.
- <sup>p</sup> Vključuje poročila o Guillain-Barréjevem sindromu, demielinizacijski polinevropatiji.
- <sup>q</sup> Vključuje poročila o encefalitisu, avtoimunskem encefalitisu, meningitisu, fotofobiji.
- <sup>r</sup> Vključuje poročila o miasteniji gravis.
- <sup>s</sup> Vključuje poročila o miokarditisu, avtoimunskem miokarditisu, imunsko pogojenem miokarditisu.
- <sup>t</sup> Vključuje poročila o pnevmonitisu, infiltraciji pljuč, bronholitisu, imunsko pogojenem pnevmonitisu, intersticijski bolezni pljuč, alveolitisu, motnosti pljuč, pljučni toksičnosti, radiacijskem pnevmonitisu.
- <sup>u</sup> Vključuje poročila o diareji, nujnem iztrebljanju, pogostem odvajanju blata, hemoragični diareji, gastrointestinalni hipermotiliteti.
- <sup>v</sup> Vključuje poročila o kolitisu, avtoimunskem kolitisu, ishemičnem kolitisu, mikroskopskem kolitisu, ulcerativnem kolitisu, kolitisu po preusmeritvi črevesja, imunsko pogojenem enterokolitisu.
- <sup>w</sup> Vključuje poročila o orofaringealni bolečini, orofaringealnem nelagodju, draženju žrela.
- <sup>x</sup> Vključuje poročila o avtoimunskem pankreatitisu, pankreatitisu, akutnem pankreatitisu, zvišani lipazi, zvišani amilazi.
- <sup>y</sup> Vključuje poročila o ascitesu, avtoimunskem hepatitisu, hepatocelularni poškodbi, hepatitisu, akutnem hepatitisu, toksičnem hepatitisu, hepatotoksičnosti, bolezni jeter, z zdravilom povzročeni poškodbi jeter, odpovedi jeter, steatozi jeter, hepatičnih lezijah, krvavitvah iz ezofagalnih varic, ezofagalnih varicah.
- <sup>z</sup> Vključuje poročila o aknah, pustuloznih aknah, mehurjih, krvavih mehurjih, dermatitisu, akneiformnem dermatitisu, alergijskem dermatitisu, ekfoliativnem dermatitisu, medikamentnem izpuščaju, ekcemu, ekcemski okužbi, eritemu, eritemu veke, izpuščaju na vekji, fiksnem eksantemu, folikulitisu, furunklu, dermatitisu dlani, mehurjih na ustnicah, krvavih mehurjih v ustih, sindromu palmo-plantarne eritrodisestezijske, pemfigoidu, izpuščaju, eritematoznem izpuščaju, folikularnem izpuščaju, generaliziranem izpuščaju, makularnem izpuščaju, makulopapuloznem izpuščaju, papuloznem izpuščaju, papuloskvamoznem izpuščaju, srbečem izpuščaju, pustularnem izpuščaju, vezikularnem izpuščaju, skrotalnem dermatitisu, seboroičnem dermatitisu, ekfoliaciji kože, kožni toksičnosti, kožni razjedi.
- <sup>aa</sup> Vključuje poročila o mišično-skeletni bolečini, mialgiji, bolečini v kosteh.
- <sup>ab</sup> Vključuje poročila o miozitisu, rbdomiolizi, revmatični polimialgiji, dermatomiozitisu, mišičnem abscesu, prisotnosti mioglobina v urinu.
- <sup>ac</sup> Vključuje poročila o proteinuriji, prisotnosti beljakovin v urinu, hemoglobinuriji, nenormalnostih urina, nefrotskem sindromu, albuminuriji.
- <sup>ad</sup> Vključuje poročila o nefritisu, avtoimunskem nefritisu, nefritisu zaradi Henoch-Schönleinove purpore, paraneoplastičnem glomerulonefritisu, tubulointersticijskem nefritisu.
- <sup>ae</sup> Vključuje poročila o hipokaliemiji, znižanju kalija v krvi.
- <sup>af</sup> Vključuje poročila o hiponatriemiji, znižanju natrija v krvi.
- <sup>ag</sup> Vključuje poročila o hipoksiji, znižanju saturacije kisika, znižanju pO<sub>2</sub>.
- <sup>ah</sup> Vključuje poročila o alopeciji, madarozji, alopeciji aerata, alopeciji totalis, hipotrihozi.
- <sup>ai</sup> Vključuje poročila o hipertenziji, zvišanem krvnem tlaku, hipertenzivni krizi, zvišanem sistoličnem krvnem tlaku, diastolični hipertenziji, neustrezno uravnanem krvnem tlaku, hipertenzivni retinopatiji, hipertenzivni nefropatiji, esencialni hipertenziji, ortostatski hipertenziji.
- <sup>aj</sup> Vključuje poročila o sepsi, septičnem šoku, urosepsi, nevtropenični sepsi, pljučni sepsi, bakterijski sepsi, sepsi zaradi bakterije *Klebsiella*, abdominalni sepsi, sepsi zaradi bakterije *Candida*, sepsi zaradi bakterije *Escherichia*, sepsi zaradi bakterije *Pseudomonas*, stafilokokni sepsi.

<sup>ak</sup> Vključuje poročila o buloznem dermatitisu, eksfoliativnem izpuščaju, multiformnem eritemu, generaliziranem eksfoliativnem dermatitisu, toksičnem kožnem izpuščaju, Stevens-Johnsonovem sindromu, reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, toksični epidermalni nekrolizi, kožnem vaskulitisu.

<sup>al</sup> Vključuje poročila o neinfektivnem cistitisu in imunsko pogojenem cistitisu.

<sup>am</sup> Vključuje poročila o nazofaringitisu, zamašenosti nosu in izcedku iz nosu.

<sup>an</sup> Vključuje poročila o psoriziji, psoriziformnem dermatitisu in gutatni (kapljični) psoriziji.

<sup>ao</sup> Vključuje poročila o perikarditisu, perikardialnem izlivu, tamponadi srca in konstriktivnem perikarditisu.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodnji podatki prikazujejo informacije o pomembnih neželenih učinkih monoterapije z atezolizumabom v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1). Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih atezolizumaba v kombinaciji so prikazani, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi z atezolizumabom v monoterapiji. Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

#### Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 2,9 % (138/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri dveh od teh 138 bolnikov se je končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 4,0 meseca (razpon: od 3 dni do 29,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,8 meseca (razpon: od 1 dneva do 27,8+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi pnevmonitisa je zdravljenje z atezolizumabom končalo 32 (0,7 %) bolnikov. Pnevmonitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 1,7 % (80/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojeni hepatitis

Hepatitis se je pojavil pri 1,7 % (81/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri dveh od teh 81 bolnikov se je končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 1,9 meseca (razpon: od 6 dni do 18,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,9 meseca (razpon: od 1 dneva do 32,4+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi hepatitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 16 (0,3 %) bolnikov. Hepatitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,6 % (27/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojeni kolitis

Kolitis se je pojavil pri 1,2 % (59/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,9 meseca (razpon: od 15 dni do 17,2 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,4 meseca (razpon: od 3 dni do 50,2+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi kolitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 22 (0,5 %) bolnikov. Kolitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,6 % (27/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojene endokrinopatije

##### *Motnje v delovanju ščitnice*

Hipotiroidizem se je pojavil pri 8,4 % (400/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,2 meseca (razpon: od 1 dneva do 34,5 meseca). Hipotiroidizem se je pojavil pri 17,4 % (86/495) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji v adjuvantnem zdravljenju NDRP. Mediani čas do pojava je bil 4,0 meseca (razpon: od 22 dni do 11,8 meseca).

Hipertiroidizem se je pojavil pri 2,4 % (114/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 2,76 meseca (razpon: od 1 dneva do 24,3 meseca). Hipertiroidizem se je pojavil pri 6,5 % (32/495) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji v adjuvantnem zdravljenju NDRP. Mediani čas do pojava je bil 2,8 meseca (razpon: od 1 dneva do 9,9 meseca).

### *Insuficienca nadledvičnih žlez*

Insuficienca nadledvičnih žlez se je pojavila pri 0,5 % (23/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 6,3 meseca (razpon: od 3 dni do 21,4 meseca). Zaradi insuficienca nadledvičnih žlez je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 5 (0,1 %) bolnikov. Insuficienca nadledvičnih žlez, zaradi katere je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavila pri 0,4 % (19/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### *Hipofizitis*

Hipofizitis se je pojavil pri 0,1 % (5/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 6,9 meseca (razpon: od 24 dni do 13,7 meseca). Štirje (< 0,1 %) bolniki so potrebovali kortikosteroide in eden (< 0,1 %) je prenehal z zdravljenjem z atezolizumabom.

Hipofizitis se je pojavil pri 0,8 % (3/393) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom. Mediani čas do pojava je bil 7,7 meseca (razpon: od 5,0 do 8,8 meseca). Pri dveh bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

Hipofizitis se je pojavil pri 0,4 % (2/473) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom. Mediani čas do pojava je bil 5,2 meseca (razpon: od 5,1 do 5,3 meseca). Pri obeh bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### *Sladkorna bolezen*

Sladkorna bolezen se je pojavila pri 0,5 % (26/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 5,4 meseca (razpon: od 3 dni do 29,0 meseca). Zaradi sladkorne bolezni je atezolizumab prenehalo uporabljati < 0,1 % (3/4739) bolnikov.

Sladkorna bolezen se je pojavila pri 2,0 % (10/493) bolnikov s HCC, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom. Mediani čas do pojava je bil 4,4 meseca (razpon: od 1,2 meseca do 8,3 meseca). Zaradi sladkorne bolezni pri nobenem bolniku ni bilo treba ukiniti zdravljenja z atezolizumabom.

### *Imunsko pogojeni meningoencefalitis*

Meningoencefalitis se je pojavil pri 0,5 % (22/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 16 dni (razpon: od 1 dneva do 12,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 24 dni (razpon: od 6 dni do 14,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost).

Meningoencefalitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,3 % (12/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab; osem bolnikov (0,2 %) je prenehalo z atezolizumabom.

### *Imunsko pogojene nevropatije*

#### *Guillain-Barréjev sindrom in demielinizacijske polinevropatije*

Guillain-Barréjev sindrom in demielinizacijske polinevropatije so se pojavili pri 0,1 % (6/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,1 meseca (razpon: od 18 dni do 8,1 meseca). Mediano trajanje je bilo 8,0 meseca (razpon: od 18 dni do 24,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi Guillain-Barréjevega sindroma je zdravljenje z atezolizumabom prenehal 1 bolnik (< 0,1 %). Guillain-Barréjev sindrom, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri < 0,1 % (3/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### Imunsko pogojena pareza obraza

Pareza obraza se je pojavila pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 29 dni. Trajanje je bilo 1,1 meseca. Zaradi neželenega učinka ni bilo treba uporabiti kortikosteroidov ali prenehati zdravljenja z atezolizumabom.

### Imunsko pogojeni mielitis

Mielitis se je pojavil pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 3 dni. Zaradi neželenega učinka je bilo treba uporabiti kortikosteroide, ni pa povzročil prenehanja zdravljenja z atezolizumabom.

### Miastenjski sindrom

Miastenija gravis se je pojavila pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 1,2 meseca.

### Imunsko pogojeni pankreatitis

Pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in zvišanjem lipaze, se je pojavil pri 0,8 % (37/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 5,5 meseca (razpon: od 1 dneva do 24,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1 mesec (razpon: od 3 dni do 40,4+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi pankreatitisa so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Pankreatitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,1 % (7/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### Imunsko pogojeni miokarditis

Miokarditis se je pojavil pri < 0,1 % (4/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri enem od teh štirih bolnikov se je pri adjuvantnem zdravljenju NDRP končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 3,4 meseca (razpon: od 1,5 do 4,9 meseca). Mediano trajanje je bilo 15 dni (razpon: od 12 dni do 2,8 meseca). Zaradi miokarditisa so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Pri dveh bolnikih (< 0,1 %) je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### Imunsko pogojeni nefritis

Nefritis se je pojavil pri 0,2 % (11/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab. Mediani čas do pojava je bil 5,1 meseca (razpon: od 3 dni do 17,5 meseca). Zaradi nefritisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 5 (0,1 %) bolnikov. Pri petih (0,1 %) bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### Imunsko pogojeni miozitis

Miozitis se je pojavil pri 0,5 % (25/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 3,5 meseca (razpon: od 12 dni do 11,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 3,2 meseca (razpon: od 9 dni do 51,1+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi miozitisisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 6 (0,1%) bolnikov. Pri 7 (0,1 %) bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.



### Imunsko pogojeni hudi kožni neželeni učinki

Hudi kožni neželeni učinki so se pojavili pri 0,6 % (30/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri enem od teh 30 bolnikov so se končali s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 4,8 meseca (razpon: od 3 dni do 15,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 2,4 meseca (razpon: od 1 dneva do 37,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi hudih kožnih neželenih učinkov so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1%) bolniki. Hudi kožni neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabiti sistemske kortikosteroide, so se pojavili pri 0,2 % (9/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### Imunsko pogojene perikardialne motnje

Perikardialne motnje so se pojavile pri 1,0 % (48/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 1,4 meseca (razpon: od 6 dni do 17,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,4 meseca (razpon: od 1 dneva do 51,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi perikardialnih motenj so zdravljenje z zdravilom Tecentriq prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Perikardialne motnje, zaradi katerih je bilo treba uporabiti kortikosteroide, so se pojavile pri 0,1 % (7/4739) bolnikov.

### Imunogenost

V več študijah faze II in III so se pri 13,1 % do 54,1 % bolnikov pojavila z zdravljenjem povzročena protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies). Bolniki, pri katerih so se razvila z zdravljenjem povzročena ADA, so imeli v splošnem slabše zdravstveno stanje in stanje bolezni v izhodišču. Ta neravnovesja v zdravstvenem stanju in stanju bolezni v izhodišču imajo lahko moteč vpliv na razlago analiz farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti. Za oceno učinka ADA na učinkovitost so izvedeli eksplorativne analize, s katerimi so uravnotežili neravnovesja v izhodiščnem zdravstvenem stanju in stanju bolezni. Te analize niso izključile morebitnega zmanjšanja učinkovitosti pri bolnikih, pri katerih so se ADA razvila, v primerjavi z bolniki, pri katerih se ADA niso razvila. Mediani čas do nastopa ADA je bil od 3 tednov do 5 tednov.

V zbirkah združenih podatkov bolnikov, zdravljenih z atezolizumabom v monoterapiji (n = 3460) in kombinacijah (n = 2285), so pri populaciji s pozitivnim izvidom testiranja ADA v primerjavi s populacijo z negativnim izvidom testiranja ADA opazili naslednje deleže neželenih učinkov: neželeni učinki 3.-4. stopnje: 46,2 % v primerjavi z 39,4 %, resni neželeni učinki: 39,6 % v primerjavi s 33,0 %, neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja: 8,5 % v primerjavi s 7,8 % (za monoterapijo); neželeni učinki 3.-4. stopnje: 63,9 % v primerjavi s 60,9 %, resni neželeni učinki: 43,9 % v primerjavi s 35,6 %, neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja: 22,8 % v primerjavi z 18,4 % (za kombinacije). Vendar pa razpoložljivi podatki ne omogočajo zanesljivih sklepov o morebitnih vzorcih neželenih učinkov zdravila.

### Pediatrična populacija

Varnost atezolizumaba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana. V kliničnem preskušanju z 69 pediatričnimi bolniki (< 18 let) niso opazili novih varnostnih signalov in varnostni profil je bil primerljiv s tistim pri odraslih.

### Starejši

Med bolniki, starimi  $\geq 65$  let, in mlajšimi bolniki, ki so prejeli monoterapijo z atezolizumabom, niso opazili razlik v varnosti. V študiji IMpower150 je bila starost  $\geq 65$  povezana s povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom, karboplatinom in paklitakselom.

Podatkov iz študij IMpower150, IMpower133 in IMpower110 je za bolnike  $\geq 75$  let premalo, da bi lahko navedli zaključke o tej populaciji.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Informacij o prevelikem odmerjanju atezolizumaba ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1). Oznaka ATC: L01FF05.

#### Mehanizem delovanja

Ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1) je lahko izražen na tumorskih celicah in/ali celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, in lahko pripomore k zavrtju protitumorskega imunskega odziva v mikrookolju tumorja. Vezava PD-L1 na receptorje PD-1 in B7-1 na celicah T in celicah, ki predstavljajo antigene, zavre citotoksično dejavnost celic T, proliferacijo celic T in nastajanje citokinov.

Atezolizumab je humanizirano G1-imunoglobulinsko (IgG1) monoklonsko protitelo z inženirsko obdelano domeno Fc, ki se neposredno veže na PD-L1 in povzroči dvojno blokado receptorjev PD-1 in B7-1, odpravi s PD-L1/PD-1 posredovano zavrtje imunskega odziva in reaktivira protitumorski imunski odziv brez indukcije celične citotoksičnosti, odvisne od protiteles. Atezolizumab ne vpliva na interakcijo PD-L2/PD-1 in tako ohrani s PD-L2/PD-1 posredovane zaviralne signale.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Urotelijski karcinom

*IMvigor211 (GO29294): Randomizirano preskušanje pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki je napredoval med ali po zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, so za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi s kemoterapijo (raziskovalčeva izbira vinflunina, docetaksela ali paklitaksela) izvedli odprto, multicentrično, mednarodno, randomizirano študijo faze III (IMvigor211). V to študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli avtoimunsko bolezen v anamnezi; simptomatske ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih; ki so prejeli živo, oslabilno cepivo v 28 dneh pred vključitvijo, ki so uporabljali sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocene tumorjev so izvedli vsakih 9 tednov v prvih 54 tednih in nato na vsakih 12 tednov. Tumorske vzorce so ovrednotili prospektivno na izražanje PD-L1 imunskih celic, ki infiltrirajo tumor, in rezultate uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 za spodaj opisano analizo.

Skupno so vključili 931 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani (1:1) na prejemanje atezolizumaba ali kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s

taksanom), izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor ( $< 5\%$  v primerjavi z  $\geq 5\%$ ), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi z 1-3) in zasevki v jetrih (da v primerjavi z ne). Napovedni dejavniki tveganja so vključevali čas od predhodne kemoterapije  $< 3$  mesece, stanje zmogljivosti po ECOG  $> 0$  in hemoglobin  $< 10$  g/dl.

Atezolizumab so aplicirali v fiksnem odmerku 1200 mg z intravensko infuzijo na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka atezolizumaba ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične dobiti po oceni raziskovalca ali do nesprejemljive toksičnosti. Vinflunin so dajali v odmerku 320 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Paklitaksel so dajali v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo v 3 urah na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Docetaksel so dajali v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh zdravljenih bolnikih je bilo mediano trajanje zdravljenja 2,8 meseca za skupino, zdravljeno z atezolizumabom, 2,1 meseca za skupini, zdravljeni z vinfluninom ali paklitakselom, in 1,6 meseca za skupino, zdravljeno z docetakselom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni populacije, vključene v primarno analizo, so bile med zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 67 let (razpon: 31 do 88) in 77,1% bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (72,1%), 53,9% bolnikov v skupini s kemoterapijo je prejelo vinflunin, 71,4% bolnikov je imelo vsaj eno slab napovedni dejavnik tveganja in 28,8% jih je ob začetku zdravljenja imelo zasevke v jetrih. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (45,6%) ali 1 (54,4%). Pri 71,1% bolnikov je bilo mesto primarnega tumorja mehur, 25,4% bolnikov pa je imelo UC zgornjega trakta. 24,2% bolnikov je predhodno prejelo le adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje na osnovi platine in jim je bolezen napredovala v 12 mesecih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za IMvigor211 je celokupno preživetje (OS - overall survival). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti po oceni raziskovalca so delež objektivnega odgovora (ORR - objective response rate), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in trajanje odgovora (DOR - duration of response) po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1. Primerjave celokupnega preživetja med zdravljenim in kontrolno skupino znotraj populacije IC2/3, IC1/2/3 in ITT (intention-to-treat; z namenom zdraviti, tj. vsi neselekcioniirani bolniki) so testirali z uporabo hierarhičnega postopka s fiksnim zaporedjem glede na stratificiran dvostranski 5-% test log-rang, kot sledi: korak 1) populacija IC2/3; korak 2) populacija IC1/2/3; korak 3) vsi neselekcioniirani bolniki. Rezultati celokupnega preživetja za vsakega od korakov 2 in 3 so lahko formalno testirali glede statistične značilnosti le, če je bil rezultat v prejšnjem koraku statistično značilen.

Mediano spremljanje preživetja je 17 mesecev. Primarna analiza študije IMvigor211 ni dosegla primarnega opazovanega dogodka - celokupnega preživetja. Za atezolizumab niso dokazali statistično značilne dobiti za preživetje v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih s predhodno zdravljenim, lokalno napredovalim ali razsejanim UC. Glede na vnaprej določeno hierarhično testiranje so populacijo IC2/3 testirali najprej z razmerjem ogroženosti za celokupno preživetje 0,87 (95-% IZ: 0,63; 1,21; mediano celokupno preživetje 11,1 meseca za atezolizumab v primerjavi z 10,6 meseca za kemoterapijo). Stratificirana log-rang p-vrednost je bila 0,41, zato se rezultati v tej populaciji ne štejejo kot statistično značilni. Posledično niso mogli izvesti formalnih testov statistične značilnosti za celokupno preživetje v populacijah IC1/2/3 in neselekcioniiranih bolnikov, te rezultate smatramo kot eksplorativne. Ključni rezultati v populaciji neselekcioniiranih bolnikov so povzeti v preglednici 4. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje v populaciji vseh neselekcioniiranih bolnikov je predstavljena na sliki 1.

V populaciji ITT so izvedli eksplorativno posodobljeno analizo preživetja z medianim spremljanjem preživetja 34 mesecev. Mediano celokupno preživetje je bilo 8,6 meseca (95-% IZ: 7,8; 9,6) v skupini z atezolizumabom in 8,0 meseca (95-% IZ: 7,2; 8,6) v skupini s kemoterapijo z razmerjem ogroženosti 0,82 (95-% IZ: 0,71; 0,94). Skladno s trendom, opaženim pri primarni analizi celokupnega preživetja po 12 mesecih, so v populaciji ITT za skupino z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo opazili številčno višja deleža celokupnega preživetja po 24 in 30 mesecih. Odstotek preživelih bolnikov po 24 mesecih (Kaplan-Meierjeva ocena) je bil v skupini s kemoterapijo 12,7% in

v skupini z atezolizumabom 22,5 %; po 30 mesecih (Kaplan-Meierjeva ocena) je bil v skupini s kemoterapijo 9,8 % in v skupini z atezolizumabom 18,1 %.

#### Preglednica 4. Povzetek učinkovitosti pri vseh neselekcioniranih bolnikih (IMvigor211)

Opazovani dogodek učinkovitosti	atezolizumab (n = 467)	kemoterapija (n = 464)
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>OS*</b>		
Število smrti (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	8,6	8,0
95-% IZ	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificirano <sup>†</sup> razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-mesečno OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<b>Sekundarni in eksplorativni opazovani dogodki</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Število dogodkov (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	2,1	4,0
95-% IZ	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,10 (0,95; 1,26)	
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 462	n = 461
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95-% IZ	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Število popolnih odgovorov (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Število delnih odgovorov (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Število stabilne bolezni (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 62	n = 62
Mediana v mesecih***	21,7	7,4
95-% IZ	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odgovora; ORR = delež objektivnega odgovora; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1

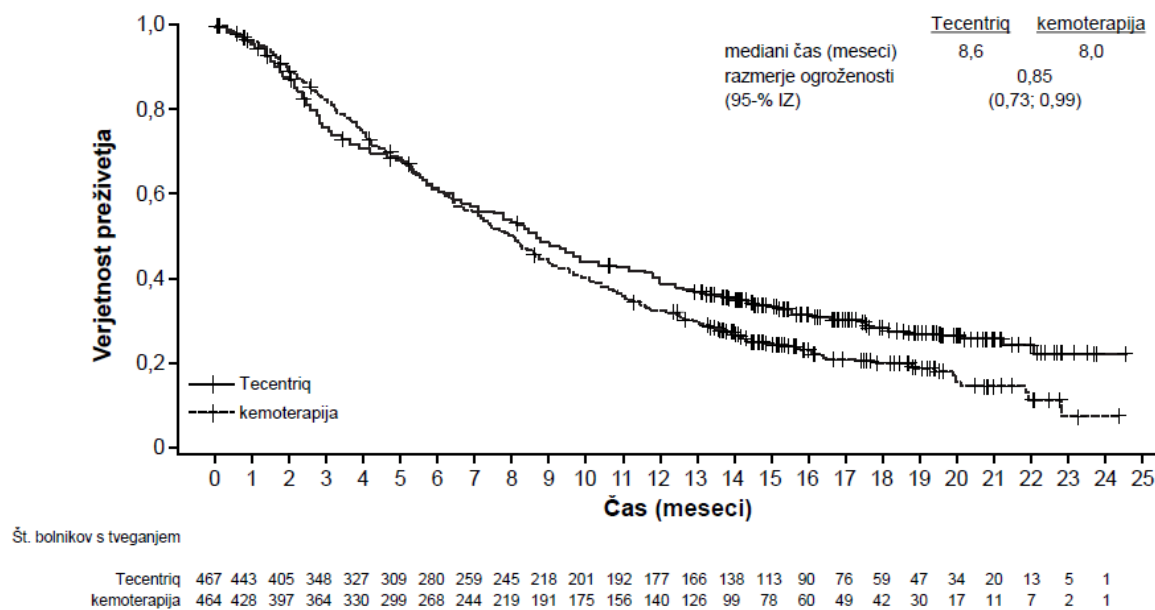
\* Analizo celokupnega preživetja v populaciji neselekcioniranih bolnikov so izvedli na osnovi stratificiranega testa log-rang; rezultat je predviden le za opisne namene ( $p = 0,0378$ ); v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz, p-vrednosti za analizo celokupnega preživetja v populaciji neselekcioniranih bolnikov ne moremo smatrati za statistično značilno.

† Stratificirani glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s taksanom), stanje izražanja na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor ( $< 5\%$  v primerjavi z  $\geq 5\%$ ), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi 1-3) in zasevke v jetrih (da v primerjavi z ne).

\*\* Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

\*\*\* Odgovori so potekali pri 63 % odzivnih bolnikov v skupini z atezolizumabom in pri 21 % odzivnih bolnikov v skupini s kemoterapijo.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Preskušanje z eno skupino pri bolnikih s predhodno nezdravljenim UC, ki za zdravljenje s cisplatinom niso primerni, in pri bolnikih z UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC (imenovanim tudi urotelijski rak sečnega mehurja) so izvedli multicentrično mednarodno preskušanje faze II z eno skupino in dvema kohortama (IMvigor210).

Študija je skupaj vključila 438 bolnikov in je imela dve kohorti. V 1. kohorto so bili vključeni še nezdravljeni bolniki z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki niso bili primerni ali sposobni za kemoterapijo na osnovi platine ali jim je bolezen napredovala najmanj 12 mesecev po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, ki je vsebovala platino. V 2. kohorto so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli vsaj eno shemo kemoterapije na osnovi platine zaradi lokalno napredujočega ali razsejanega UC, ali jim je bolezen napredovala v 12 mesecih po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, ki je vsebovala platino.

V 1. kohorto je bilo z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do napredovanja bolezni zdravljenih 119 bolnikov. Mediana starost je bila 73 let. Večina bolnikov je bila moških (81 %), in večina je bila belcev (91 %).

V 1. kohorto je bilo vključenih 45 bolnikov (38 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 0, 50 bolnikov (42 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 1, 24 bolnikov (20 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 2, 35 bolnikov (29 %) brez Bajorinovih dejavnikov tveganja (stanje zmogljivosti po ECOG  $\geq$  2 in visceralne zasevke), 66 bolnikov (56 %) z enim Bajorinovim dejavnikom tveganja in 18 bolnikov (15 %) z dvema Bajorinovima dejavnikoma tveganja, 84 bolnikov (71 %) z okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije [GFR] < 60 ml/min) in 25 bolnikov (21 %) z zasevki v jetrih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v 1. kohorti je bil potrjen delež objektivnega odgovora, ki ga je ocenila skupina za neodvisni pregled (IRF - independent review facility) na podlagi meril RECIST v1.1.

Primarna analiza je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 15,0 tednov; mediano trajanje spremljanja preživetja je bilo 8,5 meseca pri neselecioniranih bolnikih. Prikazani so bili klinično relevantni deleži objektivnih odgovorov po oceni

IRF v skladu z merili RECIST v1.1, toda v primerjavi z vnaprej opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odgovora primarni opazovani dogodek ni bil statistično značilen. Potrjeni delež objektivnega odgovora s strani IRF po merilih RECIST v1.1 so bili 21,9 % (95-% IZ: 9,3; 40,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 18,8 % (95-% IZ: 10,9; 29,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 19,3 % (95-% IZ: 12,7; 27,6) pri neselekcioniranih bolnikih. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki. Celokupno preživetje ni bilo dozorelo; razmerje bolnikov z dogodki je bilo približno 40 %. Mediano celokupno preživetje za vse podskupine bolnikov (izražanje PD-L1  $\geq$  5 % in  $\geq$  1 %) in za neselekcionirane bolnike je bilo 10,6 meseca.

Za 1. kohorto je bila opravljena posodobljena analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 17,2 meseca; povzeta je v preglednici 5. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki.

**Preglednica 5. Povzetek posodobljenih rezultatov učinkovitosti študije (IMvigor210, 1. kohorta)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Izražanje PD-L1 $\geq$ 5 % v IC	Izražanje PD-L1 $\geq$ 1 % v IC	Vsi neselekcionirani
<b>ORR (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Št. bolnikov z odgovorom (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95-% IZ	13,8; 46,8	15; 34,6	15,5; 31,3
Št. popolnih odgovorov (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95-% IZ	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Št. delnih odgovorov (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95-% IZ	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<b>DOR (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 9	n = 19	n = 27
Bolniki z dogodkom (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	NO (11,1; NO)	NO (NO)	NO (14,1; NO)
<b>PFS (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<b>Celokupno preživetje</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	12,3 (6,0; NO)	14,1 (9,2; NO)	15,9 (10,4; NO)
1-letno celokupno preživetje (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IZ = interval zaupanja, DOR = trajanje odgovora, IC = celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, IRF = skupina za neodvisni pregled, NO = ni ocenljivo, ORR = delež objektivnega odgovora, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

V času končne analize za kohorto 1 je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 96,4 meseca. Mediano celokupno preživetje je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 % (bolniki, vključeni v terapevtsko indikacijo) 12,3 meseca (95-% IZ: 6,0; 49,8).

V 2. kohorti so bili soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti potrjen delež objektivnega odgovora po oceni IRF z uporabo meril RECIST v1.1 in delež objektivnega odgovora po oceni raziskovalca glede na spremenjena merila RECIST (mRECIST). 310 bolnikov so zdravili z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti. Primarna analiza 2. kohorte je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Študija je dosegla soprimarne opazovane dogodke v 2. kohorti in je pokazala statistično značilno boljše deleže objektivnih odgovorov po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 ter po oceni raziskovalcev v skladu z merili

mRECIST v primerjavi z vnaprej opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odgovora.

Za 2. kohorto je bila opravljena tudi analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 21,1 meseca. Potrjeni deleži objektivnih odgovorov po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 so bili 28,0 % (95-% IZ: 19,5; 37,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 19,3 % (95-% IZ: 14,2, 25,4) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 15,8 % (95-% IZ: 11,9; 20,4) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Potrjeni deleži celokupnega odgovora po oceni raziskovalca glede na merila mRECIST so bili 29,0 % (95-% IZ: 20,4; 38,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 23,7 % (95-% IZ: 18,1; 30,1) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 19,7 % (95-% IZ: 15,4; 24,6) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Delež popolnega odgovora po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 v populaciji vseh neselekcioniranih bolnikov je bil 6,1 % (95-% IZ: 3,7; 9,4). V 2. kohorti mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo v nobeni od podskupin izražanja PD-L1 in tudi ne med neselekcioniranimi bolniki, doseženo pa je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $<$  1 % (13,3 meseca, 95-% IZ: 4,2; ni ocenljivo). Pri neselekcioniranih bolnikih je bil delež celokupnega preživetja po 12 mesecih 37 %.

V času končne analize za kohorto 2 je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 46,2 meseca. Mediano celokupno preživetje je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 % 11,9 meseca (95-% IZ: 9,0; 22,8), pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % 9,0 meseca (95-% IZ: 7,1; 11,1) in pri vseh preiskovancih 7,9 meseca (95-% IZ: 6,7; 9,3).

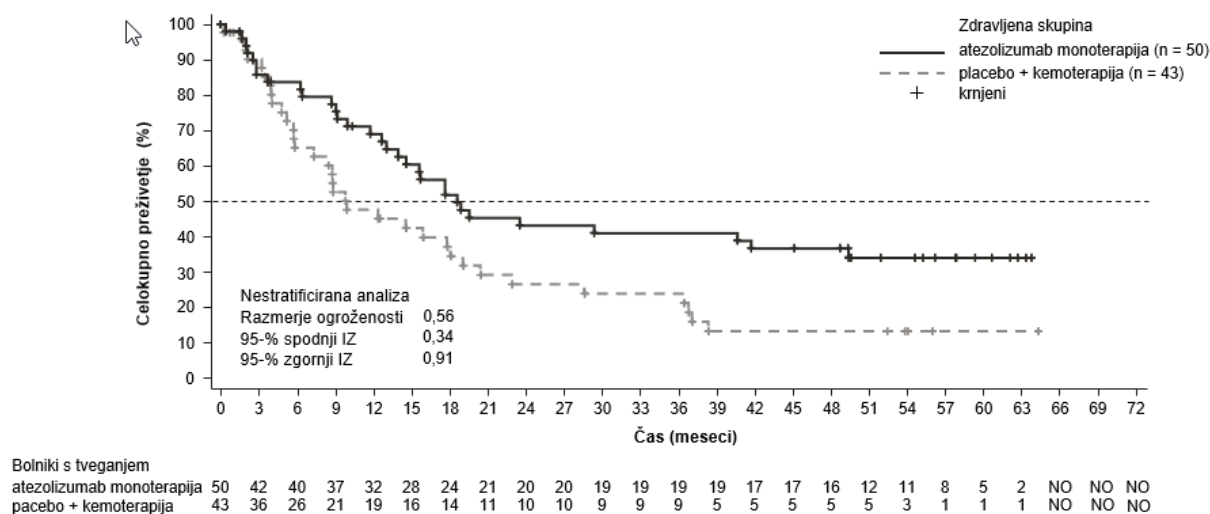
*IMvigor130 (WO30070): Študija faze III atezolizumaba v monoterapiji in kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z nezdravljenim, lokalno napredovalim ali razsejanim UC*

Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim urotelijskim karcinomom, ki za razsejano bolezen predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja, so izvedli multicentrično, randomizirano, s placebom nadzorovano, delno slepo (samo skupini A in C) študijo faze III IMvigor130, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost atezolizumaba in kombinirane kemoterapije na osnovi platine (tj. cisplatina ali karboplatina v kombinaciji z gemcitabinom) (skupina A), atezolizumab v monoterapiji (skupina B, odprti del) in placebo s kombinirano kemoterapijo na osnovi platine (skupina C). Soprimarni izidi učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca v skupini A proti skupini C in celokupno preživetje (OS) v skupini A proti skupini C in nato v skupini B proti skupini C, analizirani na hierarhični način. Celokupno preživetje ni bilo statistično značilno za primerjavo skupine A in skupine C, zato ni bilo mogoče izvesti nadaljnjega formalnega testiranja po vnaprej določenem hierarhičnem vrstnem redu testiranja.

V skladu s priporočili neodvisnega Odbora za spremljanje podatkov (iDMC - independent Data Monitoring Committee) po zgodnjem pregledu podatkov o preživetju je bilo vključevanje bolnikov, katerih tumorji so imeli nizko raven izražanja PD-L1 (manj kot 5 % PD-L1-pozitivno obarvanih imunskih celic z imunohistokemično metodo z uporabo preizkusa VENTANA PD-L1 [SP142]), v skupino, ki je prejela monoterapijo z atezolizumabom, ustavljeno po ugotovljenem krajšem celokupnem preživetju za to podskupino ob nenačrtovani zgodnji analizi, vendar se je to zgodilo, ko je bila velika večina bolnikov že vključena.

Od 719 bolnikov, vključenih v skupino z monoterapijo z atezolizumabom ( $n = 360$ ) in samo s kemoterapijo ( $n = 359$ ), jih 50 iz skupine z monoterapijo z atezolizumabom oziroma 43 iz skupine s kemoterapijo po Galskyjevih merilih ni bilo primernih za cisplatin in so imeli tumorje z visokim izražanjem PD-L1 ( $\geq 5\%$  imunskih celic, obarvanih pozitivno na PD-L1 z imunohistokemično metodo z uporabo preizkusa VENTANA PD-L1 [SP142]). V eksplorativni analizi v tej podskupini bolnikov je bilo nestratificirano RO za OS 0,56 (95-% IZ: 0,34; 0,91). Mediano OS je bilo 18,6 meseca (95-% IZ: 14,0; 49,4) v skupini z monoterapijo z atezolizumabom v primerjavi z 10,0 meseca (95-% IZ: 7,4; 18,1) v skupini s samo kemoterapijo (glejte sliko 2).

**Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki niso bili primerni za cisplatin in so imeli tumorje z visokim izražanjem PD-L1 (skupina B v primerjavi s skupino C)**



### Nedrobnocelični rak pljuč

#### Adjuvantno zdravljenje zgodnjega stadija NDRP

*IMpower010 (GO29527): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih s kirurško odstranjenim NDRP po kemoterapiji s cisplatinom*

Odrpto, multicentrično, randomizirano študijo faze III GO29527 (IMpower010) so izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z NDRP v stadiju IB (tumorji  $\geq 4$  cm) – IIIA (po sistemu določanja stadijev Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. izdaja).

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z velikim tveganjem za ponovitev, ki so zajeti v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadijih II-IIIa na podlagi 7. izdaje sistema za določanje stadijev:

tumor velikosti  $\geq 5$  cm; ali tumorji katere koli velikosti ob hkratnem statusu N1 ali N2; ali tumorji, ki vraščajo v strukture prsnega koša (neposredno vraščajo v parietalno plevro, prsno steno, diafragmo, frenični živec, mediastinalno plevro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino); ali tumorji, ki zajemajo glavni bronh  $< 2$  cm distalno od karine, a brez zajetosti karine; ali tumorji, povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom celotnih pljuč; ali tumorji z ločenimi vozlički v istem lobusu ali drugem ipsilateralnem lobusu kot primarni.

Študija ni zajela bolnikov s statusom N2 in tumorji, ki so vraščali v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino ali z ločenimi vozlički v drugem ipsilateralnem lobusu.

Skupno 1280 vključenih bolnikov je imelo opravljeno popolno resekcijo tumorja in so bili primerni za prejemanje do 4 ciklov kemoterapije na osnovi cisplatina. Sheme kemoterapije na osnovi cisplatina so opisane v preglednici 6.



## Preglednica 6. Sheme adjuvantne kemoterapije (IMpower010)

<b>Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina:</b> cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla z eno od naslednjih terapevtskih shem	vinorelbin 30 mg/m <sup>2</sup> intravensko, 1. in 8. dan
	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan
	gemcitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. in 8. dan
	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan (neploščatocelični)

Po dokončani kemoterapiji na osnovi cisplatina (do štirje cikli) je bilo 1005 bolnikov v razmerju 1:1 randomiziranih v skupino, ki je prejela atezolizumab (skupina A), ali v skupino, ki je prejela najboljšo podporno oskrbo (skupina B). Atezolizumab je bil uporabljen v stalnem odmerku 1200 mg v obliki intravenske infuzije na 3 tedne 16 ciklov, razen v primeru ponovitve bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na spol, stadij bolezni, histologijo in izražanje PD-L1.

Bolniki so bili izključeni, če so imeli v anamnezi avtoimunska bolezen, če so v 28 dneh pred randomizacijo prejeli živo oslajeno cepivo, če so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli sistemska imunostimulacijska zdravila ali v 2 tednih pred randomizacijo sistemska imunosupresivna zdravila. Ocenjevanje tumorja so opravili na začetku randomizacijske faze in na 4 mesece v prvem letu po 1. dnevu 1. cikla, potem na 6 mesecev do petega leta ter nato vsako leto.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama v populaciji ITT dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 62 let (razpon: od 26 do 84 let), 67 % je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (73 %), 24 % pa Azijcev. Večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (78 %), izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG pa je bilo 0 (55 %) ali 1 (44 %). V celoti je imelo 12 % bolnikov bolezni v stadiju IB, 47 % v stadiju II in 41 % v stadiju IIIA. Delež bolnikov, katerih tumorji so izražali (s preizkusom VENTANA PD-L1 (SP263) določeno) PD-L1 na  $\geq 1$  % TC, je bil 55 %, na  $\geq 50$  % TC pa 26 %.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS - disease-free survival) po oceni raziskovalca. DFS je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva pojava česa od naslednjega: prve dokumentirane ponovitve bolezni, novega primarnega NDRP ali smrti zaradi kateregakoli vzroka, kar od tega se je zgodilo najprej. Primarni cilj učinkovitosti je bila ocena DFS v populaciji bolnikov s PD-L1 na  $\geq 1$  % TC in stadijem II-IIIa. Ključna sekundarna cilja učinkovitosti sta bila DFS v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa in PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ter celokupno preživetje (OS) v populaciji ITT.

V času vmesne analize DFS je študija dosegla svoj primarni opazovani dogodek. Mediani čas spremljanja je bil približno 32 mesecev. V analizi bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK ( $n = 209$ ) so v skupini z atezolizumabom ugotovili klinično pomembno izboljšanje DFS v primerjavi s skupino z najboljšo podporno oskrbo (preglednica 7). Podatki o OS v času vmesne analize DFS še niso bili dozoreli; v celoti je bilo približno 16,3 % evidentiranih smrti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK. Eksplorativna analiza OS je pokazala trend v korist atezolizumaba v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo; stratificirano RO v tej populaciji bolnikov je bilo 0,39 (95-% IZ: 0,18; 0,82).

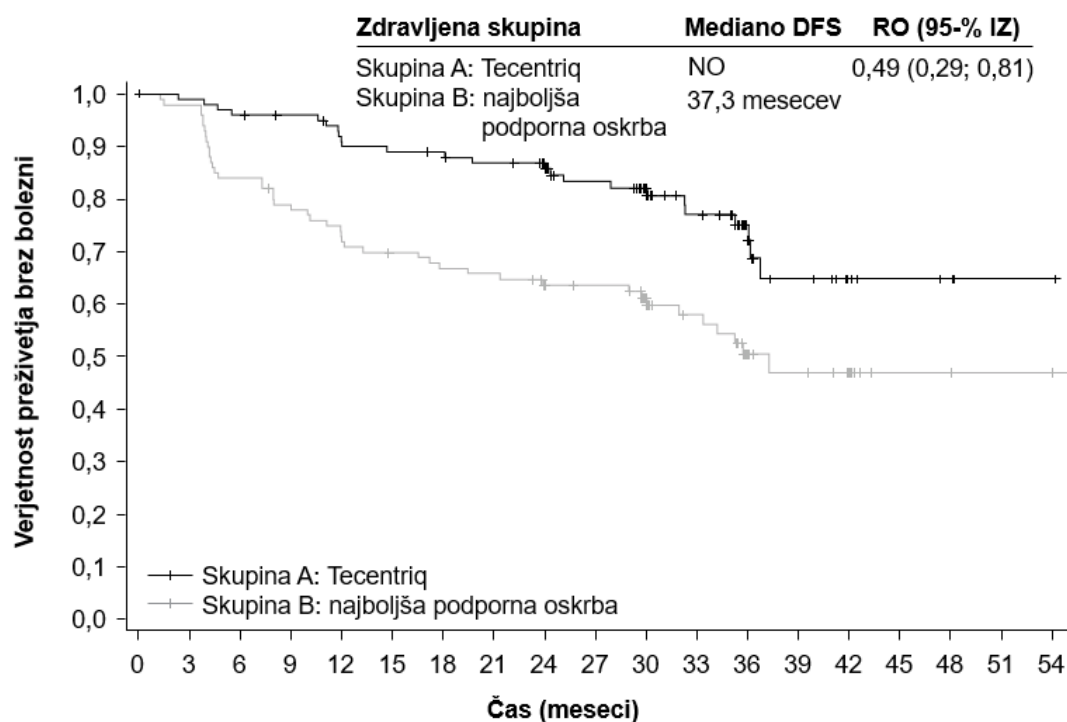
Ključni rezultati učinkovitosti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK so povzeti v preglednici 7. Kaplan-Meierjeva krivulja DFS je prikazana na sliki 3.

**Preglednica 7. Povzetek učinkovitosti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK (IMpower010)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (najboljša podporna oskrba)
<i>DFS po oceni raziskovalca</i>	n = 106	n = 103
Št. dogodkov (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Mediano trajanje DFS (mesece)	NO	37,3
95-% IZ	NO; NO	30,1; NO
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,49 (0,29; 0,81)	
3-letni delež DFS (%)	75,1	50,4

DFS = preživetje brez bolezni, IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo.

**Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez bolezni v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK (IMpower010)**



**Število bolnikov s tveganjem**

Skupina A: Tecentriq	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5	4	1	1
Skupina B: najboljša podporna oskrba	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3	3	2	2

Izboljšanje DFS, opaženo v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino z najboljšo podporno oskrbo, se je dosledno izkazalo v večini vnaprej opredeljenih podskupin populacije bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK, vključno z bolniki z neploščatoceličnim NDRP (nestratificirano RO 0,35, 95-% IZ: 0,18; 0,69; mediano DFS NO v primerjavi s 35,7 meseca) in ploščatoceličnim NDRP (nestratificirano RO 0,60, 95-% IZ: 0,29; 1,26; mediano DFS 36,7 meseca v primerjavi z NO).

## Prva linija zdravljenja razsejanega NDRP

*IMpower150 (GO29436): Randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo, v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom (z bevacizumabom ali brez njega)*

Multicentrična, mednarodna, randomizirana študija faze III z odprtim načrtom zdravljenja IMpower150 je bila izvedena z namenom ugotavljanja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom (z bevacizumabom ali brez njega) pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki še niso prejeli kemoterapije.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli v anamnezi avtoimunske bolezni; ki so prejeli živo, oslajeno cepivo v 28 dneh pred randomizacijo; ki so uporabljali sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred randomizacijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo; ki so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju; ali ki so imeli jasno vraščanje v velike žile prsnega koša ali jasno kavitacijo pljučnih lezij, prikazano s slikanjem. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Tumorske vzorce so ovrednotili glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah (TC) in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (IC); te rezultate so uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 za spodaj opisano analizo.

Skupno sta bila vključena 1202 bolnika, ki so jih v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 8. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, prisotnosti zasevkov v jetrih in izražanju PD-L1 na TC in IC.

### **Preglednica 8. Sheme intravenskega zdravljenja (IMpower150)**

<b>Shema zdravljenja</b>	<b>Uvodno zdravljenje (štiri ali šest 21-dnevnih ciklov)</b>	<b>Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)</b>
A	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg)
B	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase)
C	bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase)

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Zaradi na splošno večjega deleža hematoloških toksičnih učinkov pri bolnikih iz azijskih držav kot pri bolnikih iz neazijskih držav je bil začetni odmerek paklitaksel za bolnike azijske rase/etnične pripadnosti 175 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> Paklitaksel in karboplatin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

<sup>d</sup> Bevacizumab so uporabljali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 63 let (razpon: od 31 do 90 let) in 60 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (82 %). Približno 10 % bolnikov je imelo znano mutacijo EGFR, 4 % jih je imelo znano preureditev ALK, 14 % jih je imelo izhodiščno zasevke v jetrih in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (80 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (43 %) ali 1 (57 %). 51 % tumorjev bolnikov je izražalo PD-L1 na  $\geq 1$  % TC ali  $\geq 1$  % IC in 49 % tumorjev bolnikov je izražalo PD-L1 na  $< 1$  % TC in  $< 1$  % IC.

Ob času končne analize preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) je mediano spremljanje bolnikov trajalo 15,3 meseca. V populaciji z namenom zdraviti (ITT - intention-to-treat), vključno z bolniki z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK, ki so morali biti predhodno zdravljeni z zaviralci tirozin kinaze, je bilo ugotovljeno klinično pomembno izboljšanje preživetja brez

napredovanja bolezni v skupini B v primerjavi s skupino C (RO 0,61, 95-% IZ: 0,52, 0,72; mediano preživetje brez napredovanja bolezni 8,3 meseca v primerjavi s 6,8 meseca).

Ob času vmesne analize celokupnega preživetja (OS) je mediano spremljanje bolnikov trajalo 19,7 meseca. Ključni rezultati te analize kot tudi posodobljene analize PFS v populaciji ITT so povzeti v preglednicah 9 in 10. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT je prikazana na sliki 4. Slika 5 povzema rezultate celokupnega preživetja v populaciji ITT in podskupinah PD-L1. Posodobljeni rezultati PFS so prav tako prikazani na slikah 6 in 7.

**Preglednica 9. Povzetek posodobljenih podatkov o učinkovitosti v populaciji ITT (IMpower150)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina C (bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
<b>Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti<sup>#</sup></b>			
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
Število dogodkov (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,7	8,4	6,8
95-% IZ	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡^</sup> (95-% IZ)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,2194	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	24	38	20
<b>Vmesne analize OS*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
Število smrti (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	19,5	19,8	14,9
95-% IZ	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡^</sup> (95-% IZ)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,0983	0,006	
6-mesečno OS (%)	84	85	81
12-mesečno OS (%)	66	68	61
<b>Najboljši celokupni odgovor*<sup>3</sup> po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 401	n = 397	n = 393
Število odzivnih bolnikov (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95-% IZ	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Število popolnih odgovorov (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Število delnih odgovorov (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
<b>DOR* po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana v mesecih	8,3	11,5	6,0
95-% IZ	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

<sup>#</sup> Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila PFS in OS; analizirana sta bila v populaciji ITT-divji-tip, t.j. brez bolnikov z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK.

<sup>1</sup> na osnovi stratificiranega testa log-rang

<sup>2</sup> za informativne namene; v populaciji ITT primerjave med skupino B in skupino C kot tudi med skupino A in skupino C še niso formalno preskusili v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz

<sup>3</sup> najboljši celokupni odgovor za popolni odgovor in delni odgovor

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol, prisotnost zasevkov v jetrih in tumorsko izražanje PD-L1 na TC in IC

<sup>^</sup> skupina C je primerjalna skupina za vsa razmerja ogroženosti

\* posodobljena analiza PFS in vmesna analiza OS na klinični presečni datum 22. januar 2018

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

IZ = interval zaupanja; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje.

**Preglednica 10. Povzetek posodobljenih podatkov o učinkovitosti za skupino A v primerjavi s skupino B v populaciji ITT (IMpower150)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 402	n = 400
Število dogodkov (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,7	8,4
95-% IZ	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> ^ (95-% IZ)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-vrednost <sup>1,2</sup>	< 0,0001	
<b>Vmesna analiza OS*</b>	n = 402	n = 400
Število smrti (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	19,5	19,8
95-% IZ	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> ^ (95-% IZ)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,3000	

<sup>1</sup> na osnovi stratificiranega testa log-rang

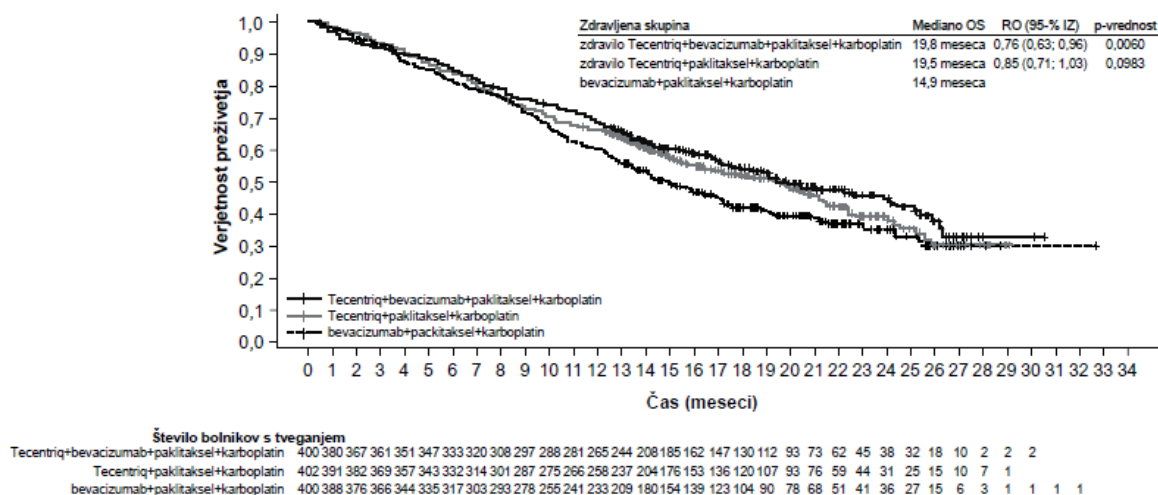
<sup>2</sup> za informativne namene; v populaciji ITT primerjavi med skupino A in skupino B nista bili vključeni v predhodno določeno hierarhijo analiz

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol, prisotnost zasevkov v jetrih in tumorsko izražanje PD-L1 na TC in IC

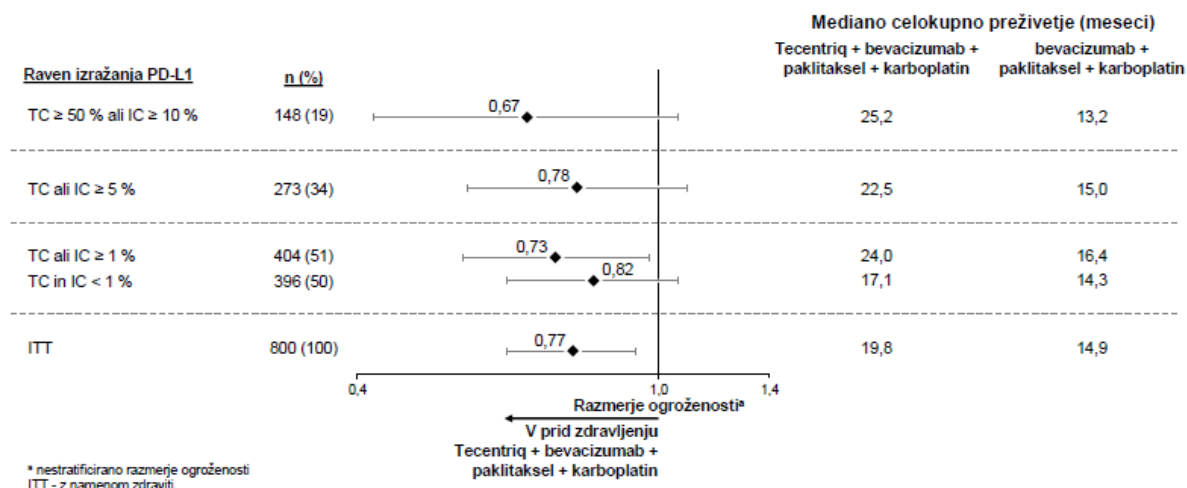
\* Posodobljena analiza PFS in vmesna analiza OS na klinični presečni datum 22. januar 2018

^ Skupina A je primerjalna skupina za vsa razmerja ogroženosti

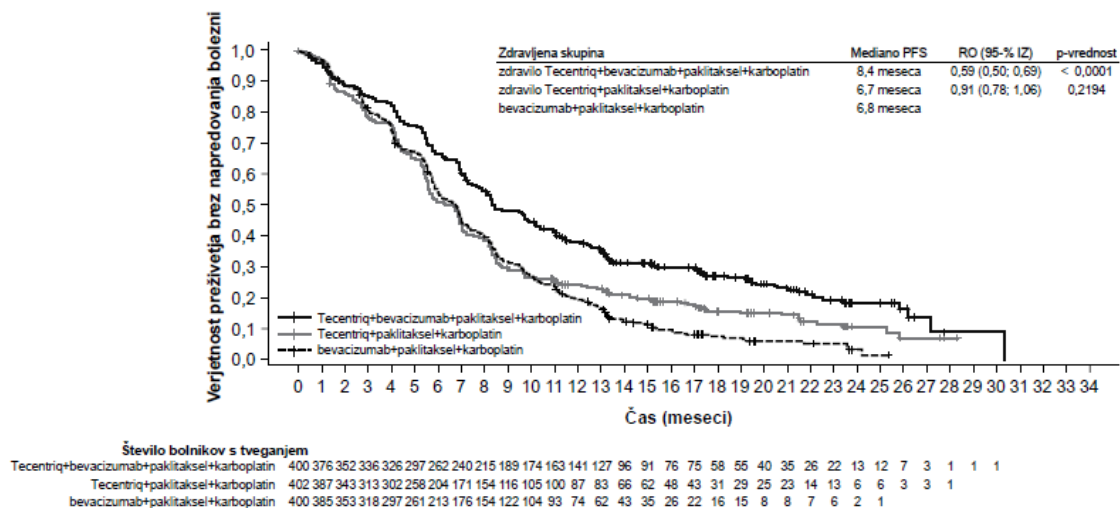
**Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT (IMpower150)**



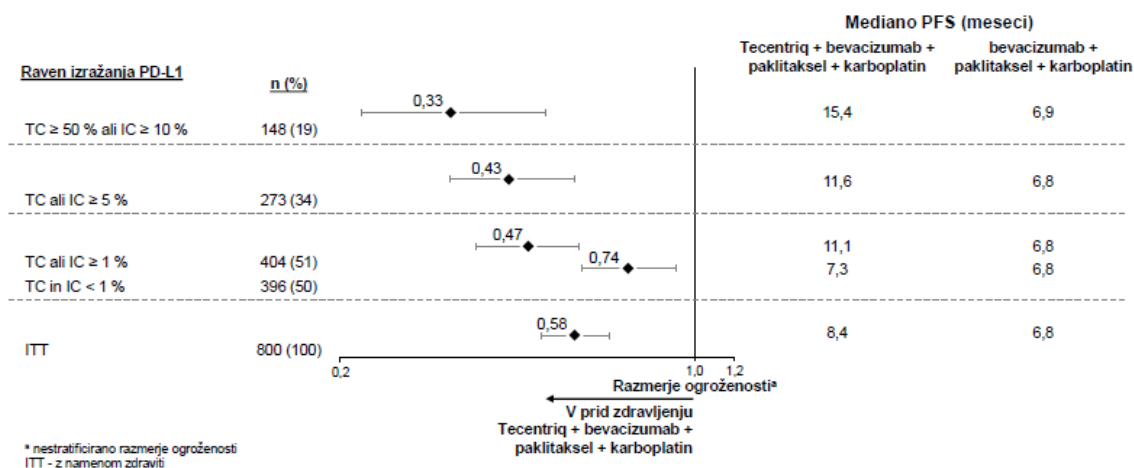
**Slika 5: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 v populaciji ITT, skupina B glede na skupino C (IMpower150)**



**Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT (IMpower150)**



**Slika 7: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni glede na izražanje PD-L1 v populaciji ITT, skupina B glede na skupino C (IMpower150)**



V skupini B so v primerjavi s skupino C vnaprej določene analize podskupin ob času vmesne analize celokupnega preživetja (OS) pokazale izboljšanje OS pri bolnikih z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK (razmerje ogroženosti [RO] 0,54; 95-% IZ: 0,29; 1,03; mediano OS ni bilo doseženo v primerjavi s 17,5 meseca) in zasevki v jetrih (RO 0,52; 95-% IZ: 0,33; 0,82; mediano OS 13,3 v primerjavi z 9,4 meseca). Prav tako je bilo ugotovljeno izboljšanje PFS pri bolnikih z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK (RO 0,55; 95-% IZ: 0,35; 0,87; mediano PFS 10,0 v primerjavi s 6,1 meseca) in zasevki v jetrih (RO 0,41; 95-% IZ: 0,26; 0,62; mediano PFS 8,2 v primerjavi s 5,4 meseca). Rezultati OS so bili podobni pri bolnikih, starih < 65 let, in pri bolnikih, starih ≥ 65 let. Za bolnike, stare ≥ 75 let, je podatkov premalo, da bi navedli zaključke o tej populaciji. Za vse analize podskupin formalno statistično testiranje ni bilo načrtovano.

*IMpower130 (GO29537): randomizirano preskušanje faze III atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo*

Randomizirano študijo faze III z odprtim načrtom zdravljenja GO29537 (IMpower130) so izvedli z namenom ugotavljanja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Bolniki z mutacijami EGFR ali preureditvami ALK so morali biti predhodno zdravljeni z zaviralci tirozin kinaze.

Stadij je bil pri bolnikih določen v skladu s 7. izdajo AJCC (American Joint Committee on Cancer). V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 28 dneh pred randomizacijo cepljeni z živim oslABLJENIM cepivom, so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli imunostimulacijska sredstva, so v 2 tednih pred randomizacijo prejeli sistemska imunosupresivna zdravila, ali so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju. Bolniki, predhodno zdravljeni z agonisti CD137 ali zaviralci imunskih kontrolnih točk (zdravili proti PD-1 in terapevtskimi protitelesi proti PD-L1), niso bili primerni za vključitev. Vključeni pa so bili lahko bolniki, ki so predhodno prejeli zdravila proti CTLA-4, če so zadnji odmerek takšnega zdravila prejeli vsaj 6 tednov pred randomizacijo in v anamnezi niso imeli hudih imunsko pogojenih neželenih dogodkov (stopnje 3. oz. 4. po NCI CTCAE) takšnega zdravljenja. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Vzorce tumorjev so ocenjevali glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah (TC) in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (IC); te rezultate so uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 v analizi, ki je opisana v nadaljevanju.

Bolnike, vključno s tistimi, ki so imeli mutacije EGFR ali preureditve ALK, so vključili in jih v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 11. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, prisotnosti zasevkov v jetrih in izražanju PD-L1 na TC in IC. Bolniki, ki so prejeli terapevtsko shemo B, so lahko po napredovanju bolezni navzkrižno prešli na prejetje monoterapije z atezolizumabom.

### **Preglednica 11. Shemi intravenskega zdravljenja (IMpower130)**

<b>Shema zdravljenja</b>	<b>Uvodno zdravljenje (štiri ali šest 21-dnevni ciklov)</b>	<b>Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)</b>
A	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup> + nab-paklitaksel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup>
B	nab-paklitaksel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>	najboljša podporna oskrba ali pemetreksed

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Nab-paklitaksel so uporabljali na 1., 8. in 15. dan vsakega cikla.

<sup>c</sup> Nab-paklitaksel in karboplatin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni v študijski populaciji, opredeljeni kot populacija ITT-divji tip (n = 679), so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 18 do 86 let). Večina bolnikov je bila moških (59 %) in belcev (90 %). Štirinajst celih sedem odstotka (14,7 %) bolnikov je imelo izhodiščno zasevke v jetrih in večina bolnikov je bila sedanjih ali nekdanjih kadilcev (90 %). Večina bolnikov je imela izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 1 (59 %) in izražanje PD-L1 < 1 % (približno 52 %). Od 107 bolnikov v skupini B, ki so po uvodnem zdravljenju dosegli odziv stabilne bolezni, delnega odgovora ali popolnega odgovora, jih je 40 nadaljevalo vzdrževalno zdravljenje zamenjano s pemetreksedom.

Primarna analiza je bila izvedena pri vseh bolnikih, a z izključitvijo tistih, ki so imeli mutacije EGFR ali preureditve ALK; to je bilo opredeljeno kot populacija ITT-divji tip (n = 679). Mediani čas spremljanja preživetja bolnikov je bil 18,6 meseca; celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni sta bila boljša z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom kakor s primerjavo. Ključni rezultati so povzeti v preglednici 12; Kaplan-Meierjevi krivulji OS in PFS sta prikazani na slikah 8 in 10. Eksplorativni rezultati OS in PFS glede na izražanje PD-L1 so povzeti na slikah 9 in 11. Pri bolnikih z zasevki v jetrih niso ugotovili izboljšanja PFS in OS z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom v primerjavi z nab-paklitakselom in karboplatinom (RO 0,93, 95-% IZ: 0,59; 1,47 za PFS in RO 1,04, 95-% IZ: 0,63; 1,72 za OS).

Devetinpetdeset odstotkov (59 %) bolnikov v skupini z nab-paklitakselom in karboplatinom je po napredovanju bolezni prejelo katero koli imunoterapijo za zdravljenje raka (to vključuje navzkrižni prehod na zdravljenje z atezolizumabom (41 % vseh bolnikov)); v primerjavi s skupino z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom, kjer je bilo takšnih bolnikov 7,3 %.

V eksplorativni analizi z daljšim spremljanjem (mediana: 24,1 meseca) je bilo mediano OS v obeh skupinah glede na primarno analizo nespremenjeno; RO je bilo 0,82 (95-% IZ: 0,67; 1,01).



**Preglednica 12. Povzetek učinkovitosti iz študije IMpower130 v primarni analizi (populacija ITT-divji tip)**

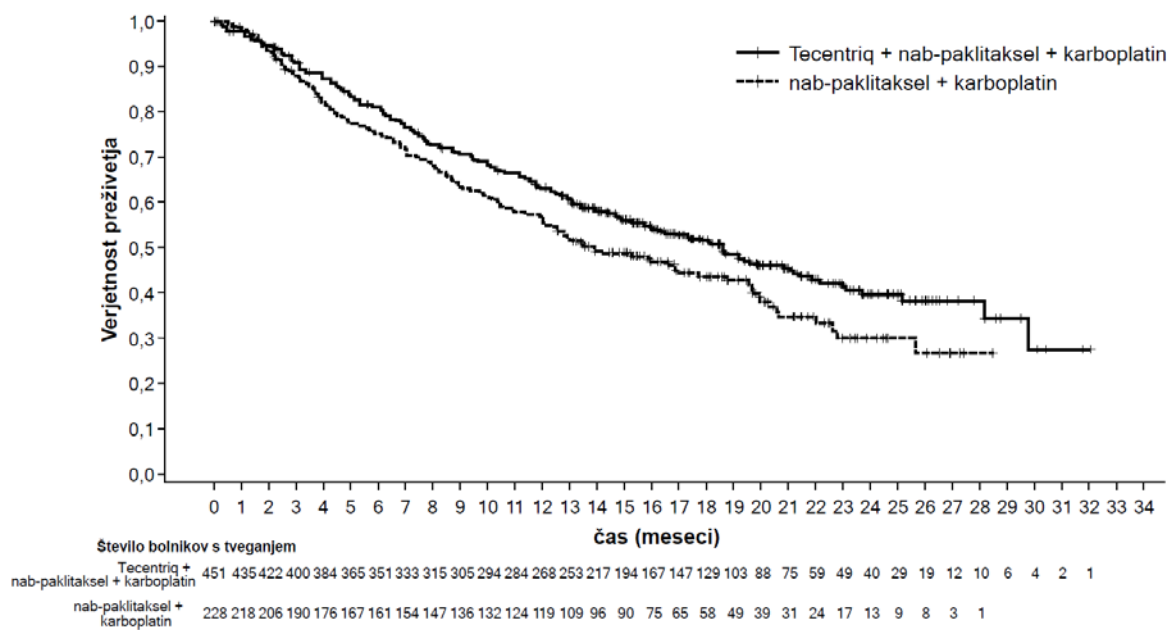
<b>Opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>Skupina A atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin</b>	<b>Skupina B nab-paklitaksel + karboplatin</b>
<b>Soprimarni dogodki učinkovitosti</b>		
<b>OS</b>	n = 451	n = 228
Število smrti (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	18,6	13,9
95-% IZ	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vrednost	0,033	
12-mesečno OS (%)	63	56
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 451	n = 228
Število dogodkov (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,0	5,5
95-% IZ	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-vrednost	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	29%	14%
<b>Drugi dogodki učinkovitosti</b>		
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>		
	n = 447	n = 226
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95-% IZ	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Število popolnih odgovorov (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Število delnih odgovorov (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
<b>Potrjeno DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)<sup>^</sup></b>		
	n = 220	n = 72
Mediana v mesecih	8,4	6,1
95-% IZ	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol in izražanje PD-L1 na TC in IC

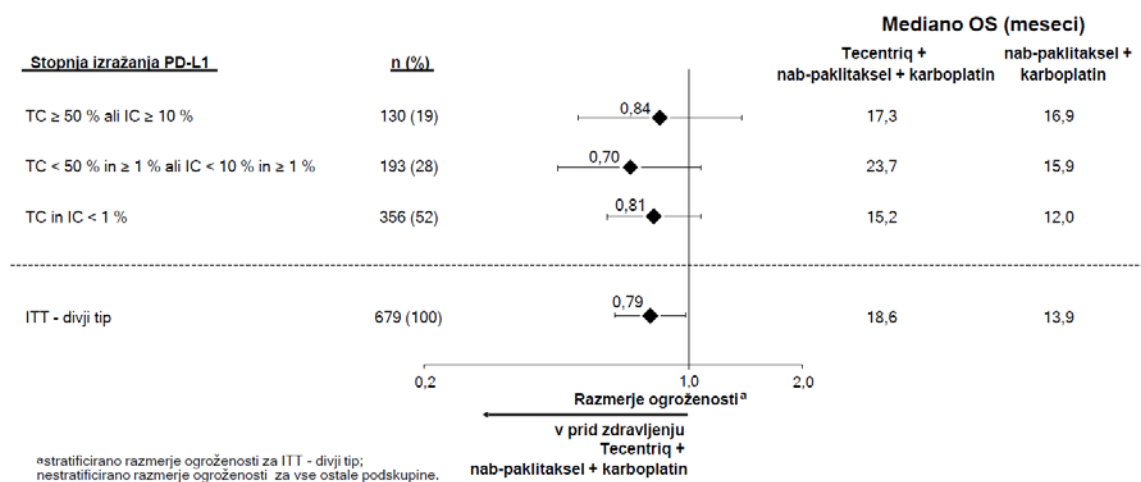
<sup>^</sup> potrjena ORR in DOR sta eksplorativna opazovana dogodka

PFS (progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 = merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = delež objektivnega odgovora; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje.

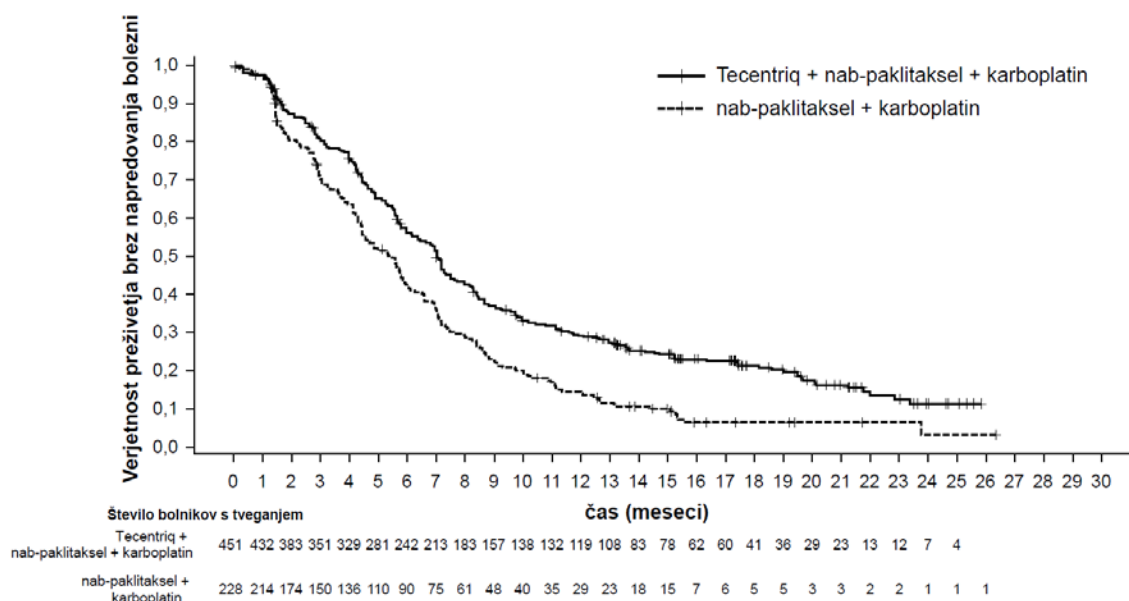
**Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMpower130)**



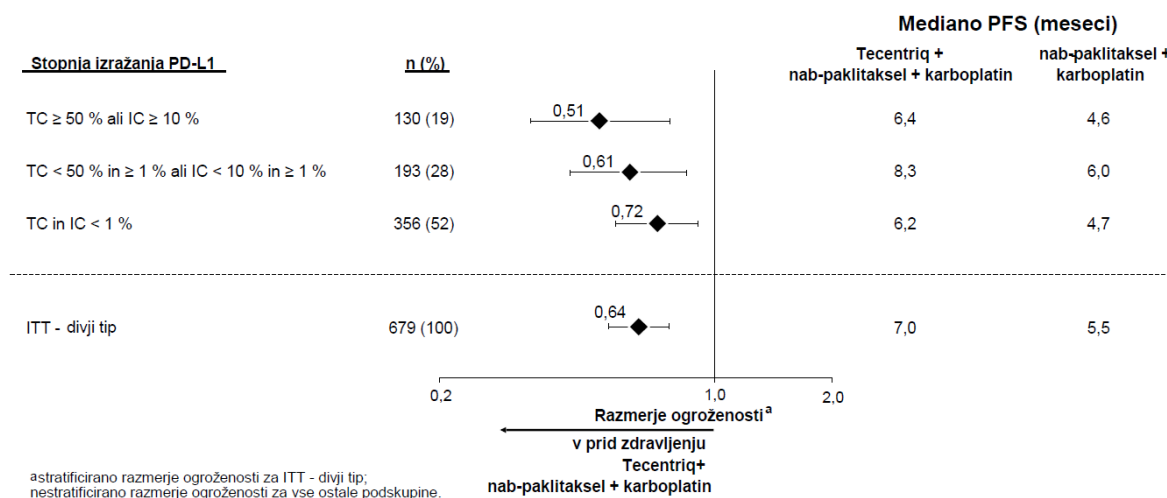
**Slika 9: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 (IMpower130)**



**Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (IMpower130)**



**Slika 11: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni glede na izražanje PD-L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z razsejanim NDRP, ki še niso prejeli kemoterapije*

Odprto, multicentrično, randomizirano študijo faze III IMpower110 so izvedli za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti atezolizumaba pri bolnikih z razsejanim NDRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Bolniki so imeli izražanje PD-L1 na  $\geq 1\%$  TC (barvanje PD-L1, prisotno na  $\geq 1\%$  tumorskih celic) ali na  $\geq 1\%$  IC (barvanje PD-L1, prisotno na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor in prekrivajo  $\geq 1\%$  predela tumorja); uporabljen je bil preizkus VENTANA PD-L1 (SP142).

Skupno je bilo randomiziranih 572 bolnikov v razmerju 1:1 ali na prejetje atezolizumaba (skupina A) ali kemoterapije (skupina B). Atezolizumab so uporabljali v fiksnem odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca ali do nesprejemljive toksičnosti. Sheme kemoterapije so opisane v preglednici 13. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, stanju zmogljivosti po ECOG, histologiji in tumorskem izražanju PD-L1 na TC in IC.

**Preglednica 13. Sheme intravenskega zdravljenja s kemoterapijo (IMpower110)**

<b>Shema zdravljenja</b>	<b>Uvodno zdravljenje (štirje ali šest 21-dnevnih ciklov)</b>	<b>Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)</b>
B (neploščatocelični)	cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) ALI karboplatin <sup>a</sup> (AUC 6) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )	pemetreksed <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )
B (ploščatocelični)	cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemcitabin <sup>a,c</sup> (1250 mg/m <sup>2</sup> ) ALI karboplatin <sup>a</sup> (AUC 5) + gemcitabin <sup>a,c</sup> (1000 mg/m <sup>2</sup> )	najboljša podporna oskrba <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Cisplatin, karboplatin, pemetreksed in gemcitabin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

<sup>b</sup> Pemetreksed so uporabljali kot vzdrževalno zdravljenje na 21 dni do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

<sup>c</sup> Gemcitabin so uporabljali 1. in 8. dan vsakega cikla.

<sup>d</sup> Navzkrižni prehod iz kontrolne skupine (kemoterapija na osnovi platine) v skupino z atezolizumabom (skupina A) ni bil dovoljen.

Iz študije so bili izključeni bolniki, ki so imeli anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 28 dneh pred randomizacijo cepljeni z živim oslavljenim cepivom, so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli sistemska imunostimulacijska sredstva ali v 2 tednih pred randomizacijo sistemska imunosupresivna zdravila oz. so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju. Ocenjevanje odgovora tumorja so prvih 48 tednov izvajali vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla, nato pa vsakih 9 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih z izražanjem PD-L1 na  $\geq 1$  % TC ali na  $\geq 1$  % IC, ki niso imeli mutacij EGFR ali preureditev ALK (n = 554), so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64,5 let (razpon: od 30 do 87 let), 70 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (84 %) in Azijcev (14 %). Večina bolnikov je bila trenutnih ali bivših kadilcev (87 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (36 % bolnikov) ali 1 (64 % bolnikov). 69 % bolnikov je imelo neploščatocelični tip in 31 % ploščatocelični tip NDRP. Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 (PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC), ki niso imeli mutacij EGFR ali preureditev ALK (n = 205), so bile na splošno reprezentativne za širšo populacijo študije in so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bilo OS. Vmesna analiza OS je pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 (izključujoč tiste z mutacijami EGFR ali preureditvami ALK) (n = 205) pokazala statistično značilno boljše OS pri bolnikih, randomiziranih v skupino z atezolizumabom (skupina A), kot pri bolnikih v skupini s kemoterapijo (skupina B) (RO 0,59; 95-% IZ: 0,40; 0,89; mediano OS 20,2 meseca v primerjavi s 13,1 meseca) z dvostransko vrednostjo p 0,0106. Mediani čas spremljanja preživetja pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 je bil 15,7 meseca.

V eksplorativni analizi OS z daljšim spremljanjem (mediana: 31,3 meseca) je bilo pri teh bolnikih mediano OS v skupini z atezolizumabom nespremenjeno glede na primarno vmesno analizo OS (20,2 meseca), v skupini s kemoterapijo pa je bilo 14,7 meseca (RO 0,76; 95-% IZ: 0,54; 1,09). Ključni rezultati eksplorativne analize so povzeti v preglednici 14. Kaplan-Meierjeve krivulje za OS in PFS pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 so prikazane na slikah 12 in 13. Delež smrti je bil v prvih 2,5 mesecih večji v skupini z atezolizumabom (16/107; 15,0 %) kot v skupini s kemoterapijo (10/98; 10,2 %). Posebnih dejavnikov, povezanih z zgodnjimi smrtmi, niso ugotovili.

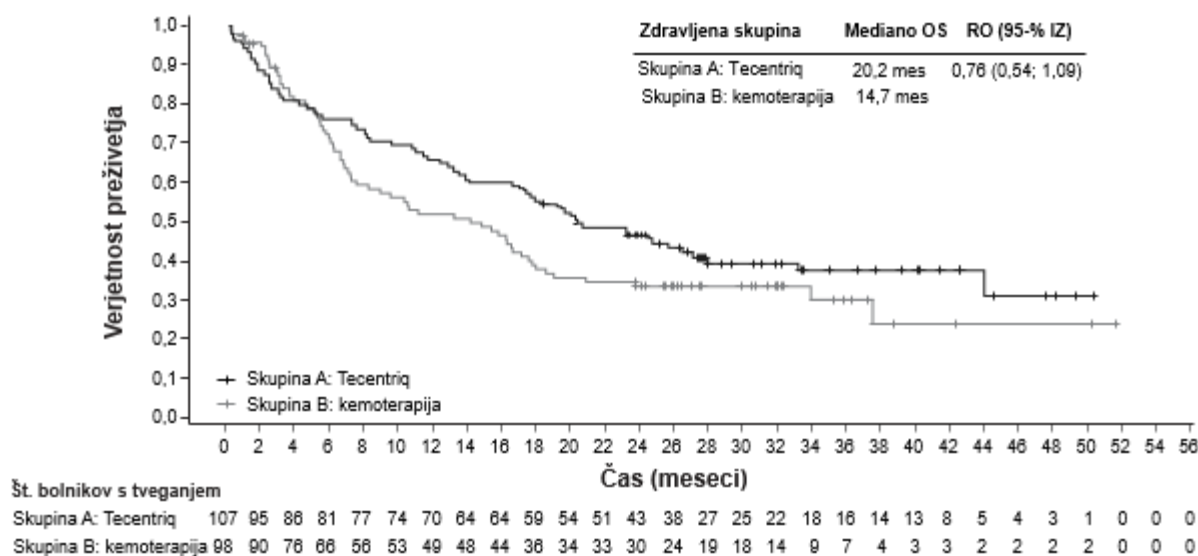
**Preglednica 14. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC (IMpower110)**

Opazovani dogodki učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (kemoterapija)
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>Celokupno preživetje</b>	n = 107	n = 98
Število smrti (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	20,2	14,7
95-% IZ	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,76 (0,54; 1,09)
12-mesečno OS (%)	66,1	52,3
<b>Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>	n = 107	n = 98
Število dogodkov (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	8,2	5,0
95-% IZ	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,59 (0,43; 0,81)
12-mesečno PFS (%)	39,2	19,2
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 107	n = 98
Št. bolnikov z odgovorom (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95-% IZ	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Št. popolnih odgovorov (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Št. delnih odgovorov (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 43	n = 28
Mediana v mesecih	38,9	8,3
95-% IZ	(16,1; NO)	(5,6; 11,0)

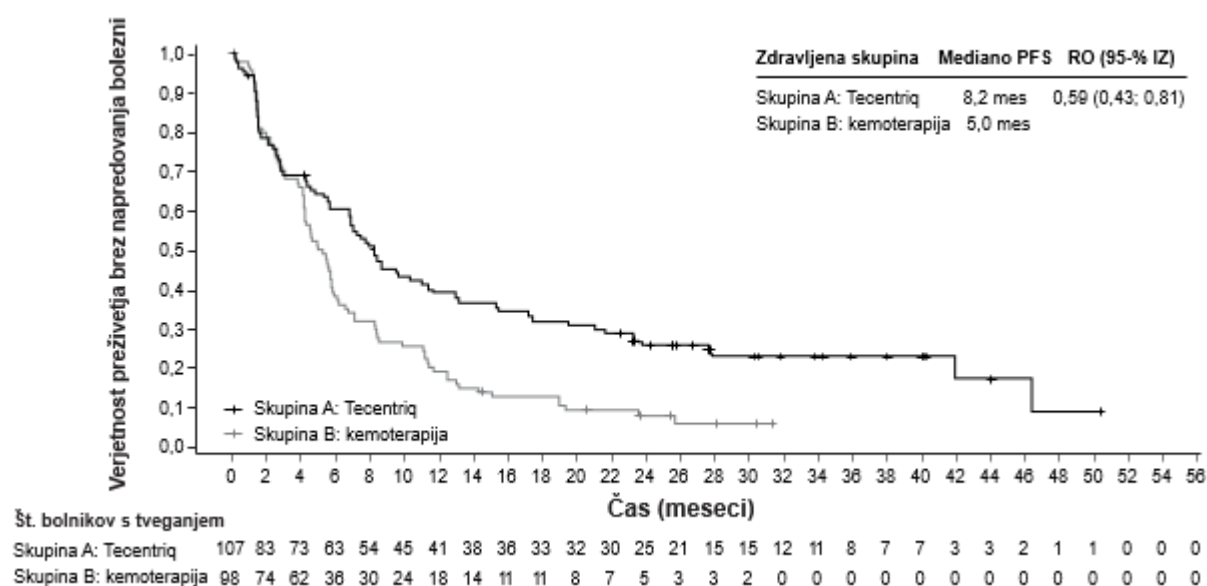
<sup>‡</sup> stratificirana glede na spol in status zmogljivosti po ECOG (0 proti 1)

PFS (progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 = merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = delež objektivnega odgovora; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje; NO = ni ocenljivo.

**Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC (IMpower110)**



**Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC ali na  $\geq 10\%$  IC PD-L1 (IMpower110)**



Izboljšanje OS v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo je bilo dosledno dokazano po podskupinah pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, vključno z bolniki z neploščatoceličnim NDRP (razmerje ogroženosti [RO] 0,62; 95-% IZ: 0,40; 0,96; mediano OS: 20,2 v primerjavi z 10,5 meseca) in bolniki s ploščatoceličnim NDRP (RO 0,56; 95-% IZ: 0,23, 1,37; mediano OS: ni doseženo v primerjavi s 15,3 meseca). Podatkov o bolnikih v starosti  $\geq 75$  let in bolnikih, ki niso nikoli kadili, je premalo, da bi dopuščali sklepanje za ti podskupini.

#### Druga linija zdravljenja NDRP

*OAK (GO28915): Randomizirano klinično preskušanje faze III pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na osnovi platine ali po takšnem zdravljenju, so izvedli multicentrično, mednarodno, odprto randomizirano študijo faze III (OAK). V študijo niso bili vključeni bolniki z anamnezo avtoimunske bolezni, z aktivnimi ali od kortikosteroidov odvisnimi zasevki v možganih, prav tako vanjo niso bili vključeni bolniki, ki so v 28 dneh pred vstopom v študijo dobili živo oslabljeno cepivo, sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocenjevanje odgovora tumorja so prvih 36 tednov izvajali na 6 tednov, nato pa vsakih 9 tednov. Vzorce tumorjev so prospektivno ocenili glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah in celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor.

Skupno je bilo vključenih 1225 bolnikov, v skladu z načrtom za analizo so prvih 850 randomiziranih bolnikov vključili v primarno analizo učinkovitosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje atezolizumaba ali docetaksela.

Atezolizumab so uporabljali v fiksnem odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca. Docetaksel so uporabljali v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni. Upoštevanje vse zdravljene bolnike je zdravljenje trajalo mediano 2,1 meseca v skupini z docetakselom in 3,4 meseca v skupini z atezolizumabom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni so bile v populaciji za primarno analizo med terapevtskima skupinama dobro uravnovežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 33 do 85 let) in 61 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (70 %). Približno tri četrtine bolnikov je imelo neploščatocelično histologijo (74 %), 10 % jih je imelo znano mutacijo EGFR, 0,2 % jih je imelo preureditev ALK, 10 % jih je imelo izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (82 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (37 %) ali 1 (63 %). 75 % bolnikov je prejelo le eno predhodno terapevtsko shemo na osnovi platine.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Ključni rezultati te študije z medianim spremljanjem preživetja 21 mesecev so povzeti v preglednici 15. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v populaciji ITT sta prikazani na sliki 14. Slika 15 povzema rezultate celokupnega preživetja v podskupini ITT in podskupinah PD-L1; rezultati kažejo dobrobit atezolizumaba za celokupno preživetje v vseh podskupinah, tudi tistih z izražanjem PD-L1 < 1 % na tumorskih celicah in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor.

**Preglednica 15. Povzetek učinkovitosti v populaciji za primarno analizo (vsi neselekcioniirani bolniki)\* (OAK)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	atezolizumab (n = 425)	docetaksel (n = 425)
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>OS</b>		
Število smrti (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	13,8	9,6
95-% IZ	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratificirano <sup>†</sup> razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-vrednost**	0,0003	
12-mesečno OS (%)***	218 (55 %)	151 (41%)
18-mesečno OS (%)***	157 (40 %)	98 (27%)
<b>Sekundarni opazovani dogodki</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Število dogodkov (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	2,8	4,0
95-% IZ	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,95 (0,82; 1,10)	
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Št. bolnikov z odgovorom (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95-% IZ	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 58	n = 57
Mediana v mesecih	16,3	6,2
95-% IZ	(10,0; NO)	(4,9; 7,6)

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odgovora; NO = ni ocenljivo; ORR = delež objektivnega odgovora; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

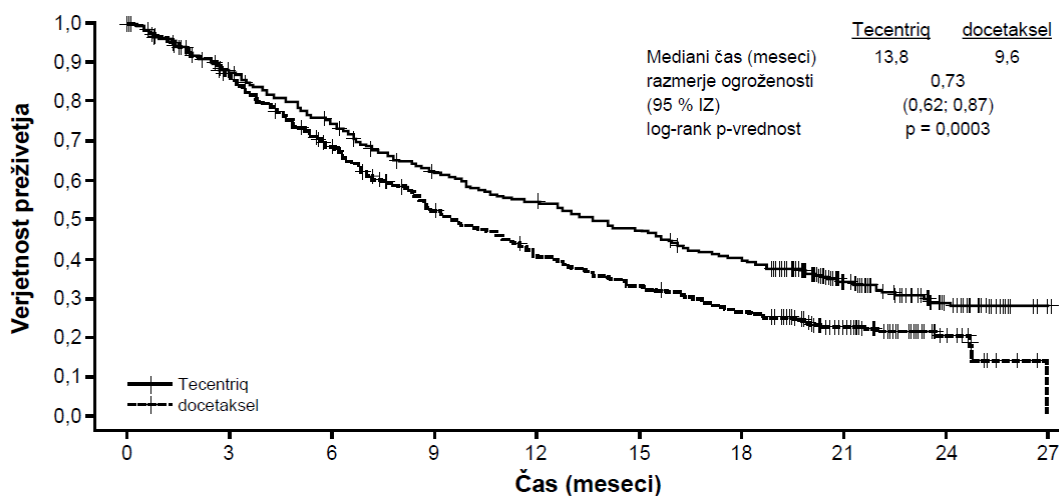
\*Populacijo za primarno analizo sestavlja prvih 850 randomiziranih bolnikov.

†Stratificirani glede na ekspresijo PD-L1 na celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo

\*\*Na osnovi stratificiranega log-rang testa

\*\*\*Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

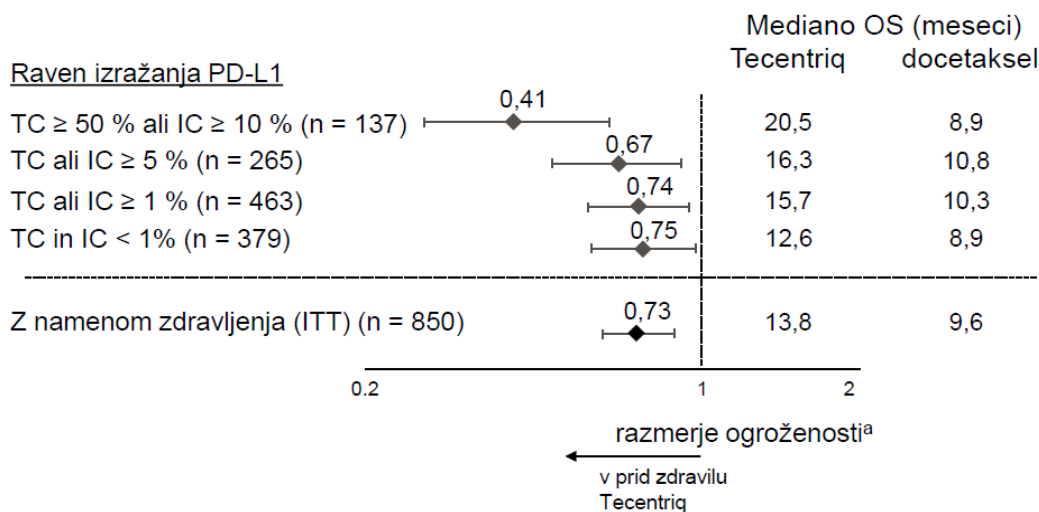
**Slika 14: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji za primarno analizo (neselecionirani bolniki) (OAK)**



Št. bolnikov s tveganjem  
 Tecentriq 425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1  
 docetaxel 425 390 365 336 311 286 263 236 219 195 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 16 6 3

Razmerje ogroženosti je ocenjeno na osnovi stratificiranega Coxovega modela; p-vrednost je ocenjena na osnovi stratificiranega log-rang testa.

**Slika 15: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 v populaciji za primarno analizo (OAK)**



<sup>a</sup>Stratificirano razmerje ogroženosti za populacijo z namenom zdraviti (ITT) in tumorske celice (TC) ali celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirano razmerje ogroženosti za druge raziskovalne podskupine.

Celokupno preživetje se je z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom izboljšalo tako pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP (razmerje ogroženosti [RO] 0,73, 95-% IZ: 0,60; 0,89; mediano celokupno preživetje 15,6 meseca z atezolizumabom in 11,2 meseca z docetakselom) kot pri bolnikih s ploščatoceličnim NDRP (RO 0,73; 95-% IZ: 0,54; 0,98; mediano celokupno preživetje 8,9 meseca z atezolizumabom in 7,7 z docetakselom). Opaženo izboljšanje celokupnega preživetja je bilo dosledno dokazano v podskupinah bolnikov, vključno z bolniki, ki so izhodiščno imeli zasevke v možganih (RO 0,54; 95-% IZ: 0,31; 0,94; mediano celokupno preživetje 20,1 meseca z atezolizumabom in 11,9 meseca z docetakselom), in bolniki, ki nikoli niso kadili (RO 0,71; 95-% IZ: 0,47; 1,08; mediano celokupno preživetje 16,3 meseca z atezolizumabom in 12,6 meseca z docetakselom). A pri bolnikih, ki so imeli mutacije EGFR, se celokupno preživetje z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom ni izboljšalo (RO 1,24; 95-% IZ: 0,71, 2,18; mediano 10,5 meseca z atezolizumabom in 16,2 meseca z docetakselom).



Atezolizumab je v primerjavi z docetakselom podaljšal čas do poslabšanja bolečin v prsih po navedbi bolnika, merjenih z EORTC QLQ-LC13 (RO 0,71, 95-% IZ: 0,49, 1,05; mediana ni bila dosežena v nobeni skupini). Čas do poslabšanja drugih simptomov raka pljuč (tj. kašlja, dispneje in bolečin v roki/rami), merjenih z EORTC QLQ-LC13, je bil z atezolizumabom in docetakselom podoben. Te rezultate je treba zaradi odprte zasnove študije interpretirati previdno.

*POPLAR (GO28753): Randomizirano preskušanje faze II pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Multicentrično, mednarodno, randomizirano, odprto, kontrolirano študijo faze II (POPLAR) so izvedli pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP (ne glede na izražanje PD-L1), ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na osnovi platine ali po takšnem zdravljenju. Primarni izid učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Skupno 287 bolnikov je bilo v razmerju 1:1 randomiziranih ali na atezolizumab (1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti) ali na docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni). Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje izražanja PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Posodobljena analiza po skupno 200 zabeleženih smrtih in z medianim spremljanjem preživetja 22 mesecev je pokazala mediano celokupno preživetje 12,6 meseca pri prejemnikih atezolizumaba in 9,7 meseca pri prejemnikih docetaksela (RO 0,69, 95-% IZ: 0,52; 0,92). Delež objektivnega odgovora je bil 15,3 % z atezolizumabom in 14,7 % z docetakselom, mediano trajanje odgovora pa 18,6 meseca z atezolizumabom in 7,2 meseca z docetakselom.

#### Drobnocelični rak pljuč

*IMpower133 (GO30081): randomizirano preskušanje faze I/III v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom pri bolnikih z razsejanim DRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo*

Randomizirano, multicentrično, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo faze I/III IMpower133 so izvedli z namenom ovrednotenja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom pri bolnikih z razsejanim (angl. extensive-stage) DRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju, anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 4 tednih pred randomizacijo cepljeni z živim oslavljenim cepivom, ali so v enem tednu pred randomizacijo prejeli sistemska imunosupresivna zdravila. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Bolnikom, ki so izpolnjevali postavljena merila in so soglašali z zdravljenjem po napredovanju bolezni, so oceno tumorja opravili vsakih 6 tednov do prenehanja zdravljenja.

Skupno so bili vključeni 403 bolniki, ki so jih v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 16. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, stanju zmogljivosti po ECOG in prisotnosti zasevkov v možganih.

### Preglednica 16. Sheme intravenskega zdravljenja (IMpower133)

Shema zdravljenja	Uvodno zdravljenje (štirje 21-dnevni cikli)	Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)
A	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup> + karboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etopozid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup>
B	placebo + karboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etopozid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	placebo

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Karboplatin in etopozid so uporabljali do dokončanja 4 ciklov, napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

<sup>c</sup> Etopozid so uporabljali na 1., 2. in 3. dan vsakega cikla.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni v študijski populaciji so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 26 do 90 let) in 10 % bolnikov je bilo starih  $\geq 75$  let. Večina bolnikov je bila moških (65 %), belcev (80 %), 9 % jih je imelo zasevke v možganih in večina bolnikov je bila sedanjih ali nekdanjih kadilcev (97 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (35 %) ali 1 (65 %).

V času primarne analize je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 13,9 meseca. Za kombinacijo atezolizumaba s karboplatinom in etopozidom so glede na primerjalno skupino opazili statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (RO 0,70, 95-% IZ: 0,54, 0,91; mediano OS 12,3 meseca v primerjavi z 10,3 meseca). V eksplorativni končni analizi OS z daljšim spremljanjem (mediana: 22,9 meseca) je bilo mediano OS za obe skupini glede na vmesno primarno analizo OS nespremenjeno. Rezultati PFS, ORR in DOR iz primarne analize in rezultati eksplorativne končne analize OS so povzeti v preglednici 17. Kaplan-Meierjevi krivulji OS in PFS sta prikazani na slikah 16 in 17. Podatkov za bolnike z zasevki v možganih je premalo, da bi lahko sklepali o tej populaciji.

**Preglednica 17. Povzetek učinkovitosti (IMpower133)**

<b>Ključni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>Skupina A</b> (atezolizumab + karboplatin + etopozid)	<b>Skupina B</b> (placebo + karboplatin + etopozid)
<b><i>Soprimarni opazovani dogodki</i></b>		
<b><i>Analiza OS*</i></b>	n = 201	n = 202
Število smrti (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	12,3	10,3
95-% IZ	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-vrednost	0,0154 <sup>***</sup>	
12-mesečno OS (%)	51,9	39,0
<b><i>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)**</i></b>		
	n = 201	n = 202
Število dogodkov (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	5,2	4,3
95-% IZ	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost	0,0170	
6-mesečno PFS (%)	30,9	22,4
12-mesečno PFS (%)	12,6	5,4
<b><i>Drugi opazovani dogodki</i></b>		
<b><i>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)** ^</i></b>		
	n = 201	n = 202
Št. bolnikov z odgovorom (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95-% IZ	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Št. popolnih odgovorov (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Št. delnih odgovorov (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<b><i>DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)** ^</i></b>		
	n = 121	n = 130
Mediana v mesecih	4,2	3,9
95-% IZ	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora;

OS = celokupno preživetje

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol in stanje zmogljivosti po ECOG

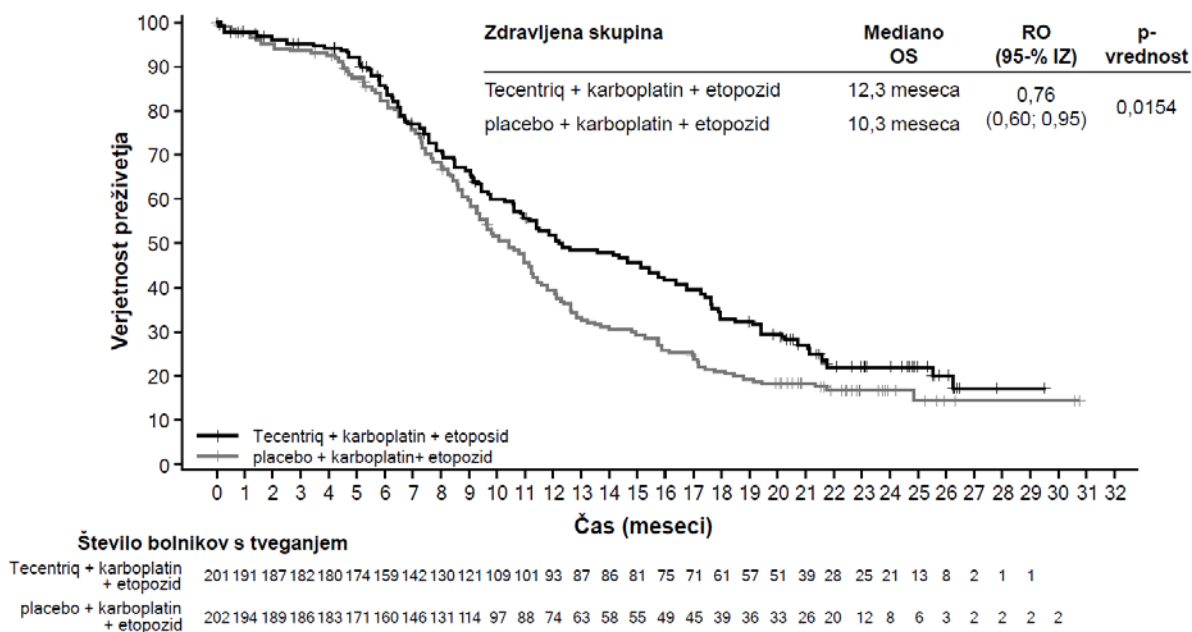
\* eksplorativna končna analiza OS na klinični presečni datum 24. januar 2019

\*\* analize PFS, ORR in DOR na klinični presečni datum 24. april 2018

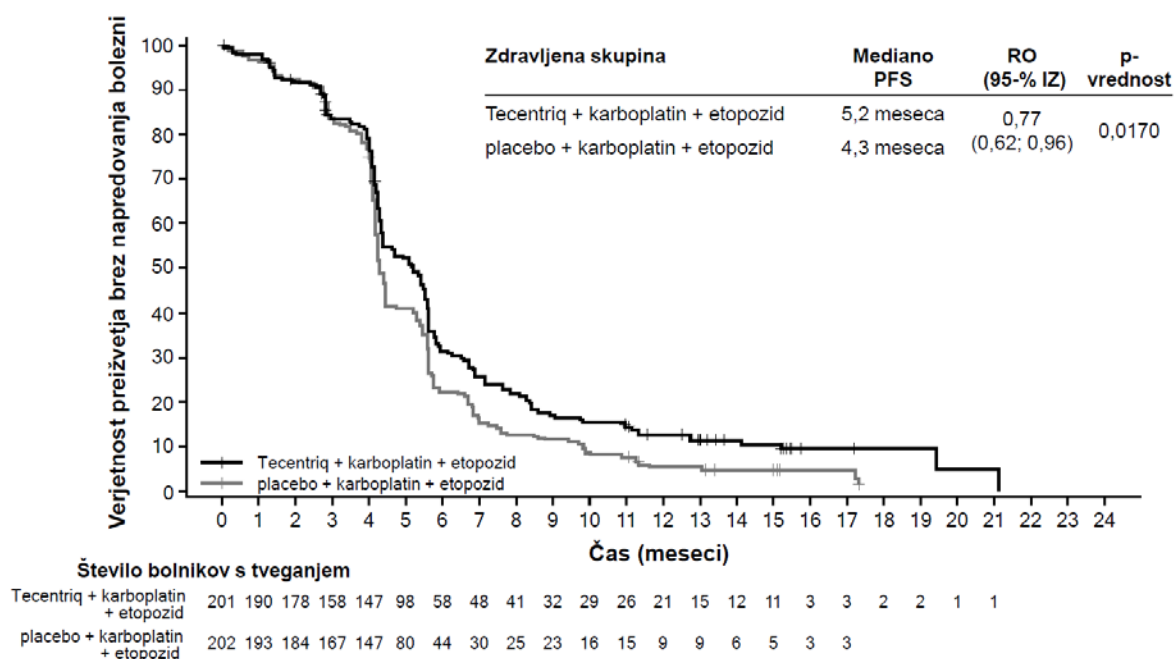
\*\*\* le za opisne namene

^ potrjena ORR in DOR sta eksplorativna opazovana dogodka

**Slika 16: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMpower133)**



**Slika 17: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (IMpower133)**



Trojno negativni rak dojk

*Preskušanje IMpassion130 (WO29522): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, predhodno še nezdravljenih zaradi razsejane bolezni*

Dvojno slepo randomizirano, s placebom nadzorovano multicentrično mednarodno študijo faze III z dvema skupinama IMpassion130 so izvedli zaradi ovrednotenja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom pri bolnikih z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Bolniki so morali biti primerni za monoterapijo s taksani (tj. niso smeli imeti hitrega kliničnega napredovanja, življenje ogrožajočih visceralnih zasevkov ali potrebe po hitrem obvladanju simptomov in/ali bolezni) in niso bili vključeni, če: so predhodno v zadnjih 12 mesecih neoadjuvantno ali adjuvantno prejeli kemoterapijo, so imeli v anamnezi avtoimunska bolezen, so prejeli živo oslABLJENO cepivo v 4 tednih

pred randomizacijo, so prejeli sistemske imunostimulanse v 4 tednih ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo, ali če so imeli nezdravljene, simptomatske ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih. Tumorje so ocenjevali na 8 tednov ( $\pm 1$  teden) prvih 12 mesecev po 1. ciklu 1. dan, pozneje pa na 12 tednov ( $\pm 1$  teden).

Skupaj sta bila vključena 902 bolnika; bolnike so stratificirali glede na prisotnost zasevkov v jetrih, predhodno zdravljenje s taksani in stanje izražanja PD-L1 v tumorskih infiltratih imunskih celic (IC) (za PD-L1 barvani tumorski infiltrati imunskih celic [IC]  $< 1$  % površine tumorja v primerjavi z  $\geq 1$  % površine tumorja), ocenjeno s preizkusom VENTANA PD-L1 (SP142).

Bolnike so randomizirali na prejemanje 840-mg atezolizumaba ali placeba v intravenski infuziji 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla ter nab-paklitaksela ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) v intravenski infuziji 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Bolniki so zdravljenje prejeli do radiografskega napredovanja po merilih RECIST v1.1 ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Mediano število ciklov zdravljenja je bilo v vsaki zdravljeni skupini 7 za atezolizumab in 6 za nab-paklitaksel.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Večina vključenih je bila žensk (99,6 %), 67,5 % je bilo belk in 17,8 % Azijk. Mediana starost je bila 55 let (razpon: od 20 do 86 let). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (58,4 %) ali 1 (41,3 %). V celoti je imelo 41 % vključenih bolnikov izražanje PD-L1  $\geq 1$  %, 27 % je imelo zasevke v jetrih in 7 % nesimptomatske zasevke v možganih izhodiščno. Približno polovica bolnikov je (neo)adjuvantno prejela nek taksan (51 %) ali antraciklin (54 %). Demografija in izhodiščna tumorska bolezen pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % sta bili na splošno reprezentativni za širšo raziskovano populacijo.

Soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca v populaciji ITT in pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % po merilih RECIST v1.1 ter celokupno preživetje (OS) v populaciji ITT in pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  %. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali delež objektivnega odgovora (ORR) in trajanje odgovora (DOR) po merilih RECIST v1.1.

Rezultati PFS, ORR in DOR v preskušanju IMpassion130 pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % v času končne analize PFS z medianim spremljanjem preživetja 13 mesecev so povzeti v preglednici 18 in s Kaplan-Meierjevima krivuljama za PFS na sliki 18. Bolnikom z izražanjem PD-L1  $< 1$  % se PFS po dodatku atezolizumaba nab-paklitakselu ni izboljšalo (RO 0,94; 95-% IZ 0,78; 1,13).

Končna analiza OS je bila narejena pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  %, z medianim spremljanjem 19,12 meseca. Rezultati OS so prikazani v preglednici 18 in s Kaplan-Meierjevima krivuljama na sliki 19. Bolnikom z izražanjem PD-L1  $< 1$  % se OS po dodatku atezolizumaba nab-paklitakselu ni izboljšalo (RO 1,02; 95-% IZ 0,84; 1,24).

Pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % so opravili eksplorativne analize podskupin; v njih so raziskovali predhodno (neo)adjuvantno zdravljenje, mutacije BRCA1/2 in nesimptomatske zasevke v možganih izhodiščno.

Pri bolnikih, ki so prejeli predhodno (neo)adjuvantno zdravljenje ( $n = 242$ ), je bilo razmerje ogroženosti za primarno (končno) PFS 0,79 in za OS 0,77; pri bolnikih, ki niso prejeli predhodnega (neo)adjuvantnega zdravljenja ( $n = 127$ ), je bilo razmerje ogroženosti za primarno (končno) PFS 0,44 in za končno OS 0,54.

V študiji IMpassion130 je imelo od 614 testiranih bolnikov 89 (15 %) patogene mutacije BRCA1/2. Iz podskupine z mutacijo PD-L1+/BRCA1/2 je 19 bolnikov prejelo atezolizumab in nab-paklitaksel, 26 pa placebo in nab-paklitaksel. Na podlagi eksplorativne analize in upoštevanja majhne velikosti vzorca se zdi, da prisotnost mutacije BRCA1/2 nima vpliva na klinično dobrobit atezolizumaba in nab-paklitaksela v smislu PFS.

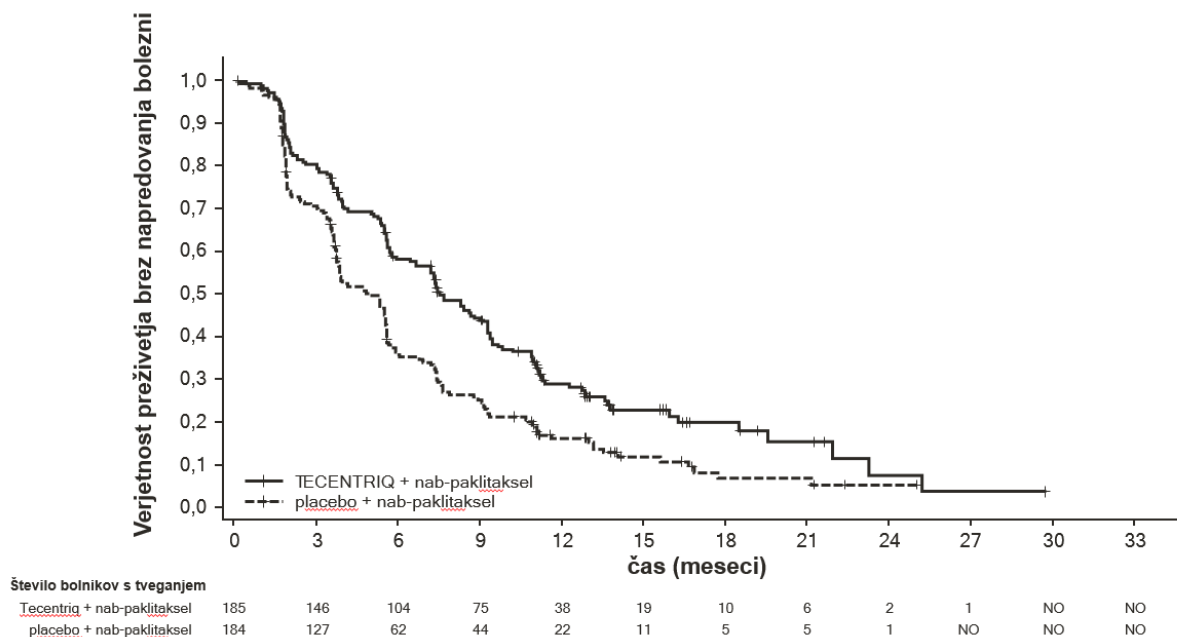
Pri bolnikih z nesimptomatskimi zasevki v možganih izhodiščno ni bilo dokazov o učinkovitosti, vendar je bilo število zdravljenih bolnikov majhno; mediano PFS je bilo 2,2 meseca v skupini, ki je prejela atezolizumab in nab-paklitaksel (n = 15), v primerjavi s 5,6 meseca v skupini, ki je prejela placebo in nab-paklitaksel (n = 11) (RO 1,40; 95-% IZ: 0,57; 3,44).

**Preglednica 18. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % (IMpassion130)**

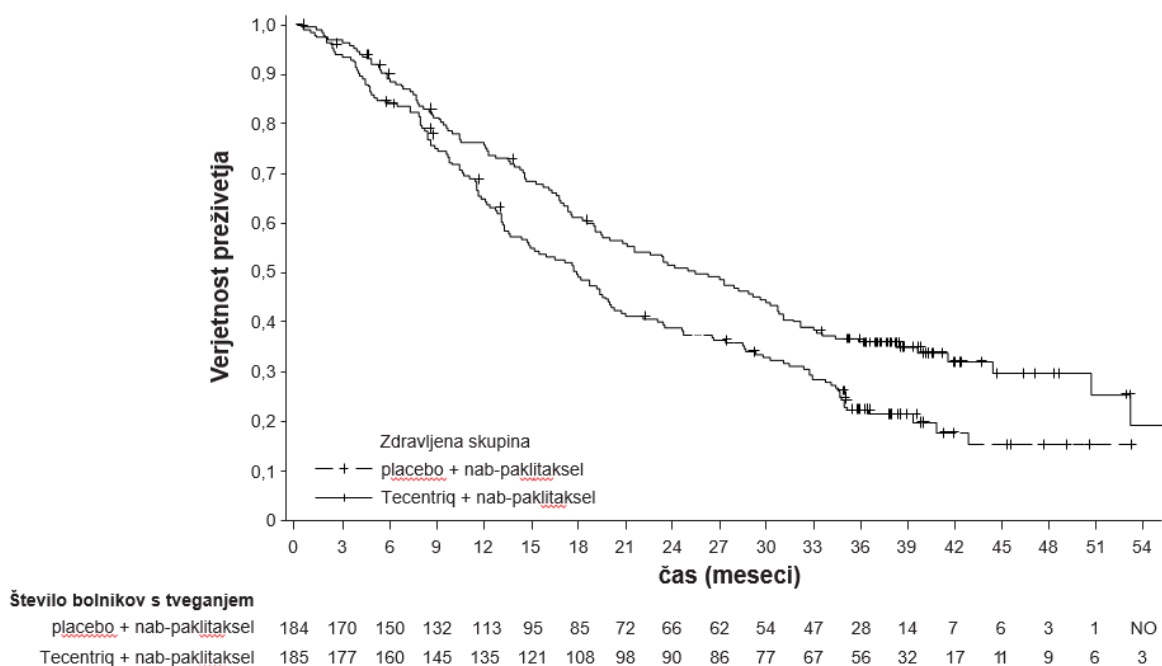
<b>Ključni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>atezolizumab + nab-paklitaksel</b>	<b>placebo + nab-paklitaksel</b>
<b>Primarni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	n = 185	n = 184
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1) – primarna analiza<sup>3</sup></b>		
Število dogodkov (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,5	5,0
95-% IZ	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-vrednost <sup>1</sup>	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	29,1	16,4
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1) – posodobljena eksplorativna analiza<sup>4</sup></b>		
Število dogodkov (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,5	5,3
95-% IZ	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrednost <sup>1</sup>	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	30,3	17,3
<b>Celokupno preživetje<sup>1,2,5</sup></b>		
Število smrti (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	25,4	17,9
95-% IZ	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,67 (0,53; 0,86)	
<b>Sekundarni in eksplorativni dogodki učinkovitosti</b>		
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)<sup>3</sup></b>		
Število bolnikov z odgovorom (%)	n = 185	n = 183
95-% IZ	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
Število popolnih odgovorov (%)	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Število delnih odgovorov (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Število stabilne bolezni	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca<sup>3</sup></b>		
Mediana v mesecih	n = 109	n = 78
95-% IZ	8,5	5,5
	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

- na osnovi stratificiranega testa log-rang;
  - primerjave celokupnega preživetja med skupinama pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % še niso formalno preskusili v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz;
  - po končni analizi PFS, ORR, DOR in prvi vmesni analizi OS na klinični presečni datum 17. april 2018;
  - po eksplorativni analizi PFS na klinični presečni datum 2. januar 2019;
  - po končni analizi OS na klinični presečni datum 14. april 2020;
- <sup>‡</sup> stratificirani glede na prisotnost zasevkov v jetrih in predhodno zdravljenje s taksanom.  
PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora; OS = celokupno preživetje NO = ni ocenljivo.

**Slika 18: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



**Slika 19: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



Čas do poslabšanja (trajno zmanjšanje  $\geq 10$  točk glede na izhodiščno vrednost) celotnega zdravstvenega stanja/zdravstvene kakovosti življenja po navedbi bolnikov, merjen z EORTC QLQ-C30, je bil v obeh zdravljenih skupinah podoben, kar kaže, da so vsi bolniki ohranili izhodiščno zdravstveno kakovost življenja v primerljivem časovnem obdobju.

## Hepatocelularni karcinom

*Preskušanje IMbrave150 (YO40245): randomizirano preskušanje faze III v kombinaciji z bevacizumabom pri bolnikih z neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja*

Randomizirano, multicentrično, mednarodno odprto študijo faze III IMbrave150 so izvedli za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim in/ali neresektabilnim HCC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja. Skupno 501 bolnika so (v razmerju 2:1) randomizirali ali na prejetje atezolizumaba (1200 mg) in 15 mg/kg telesne mase bevacizumaba na 3 tedne v obliki intravenske infuzije ali na prejetje 400 mg sorafeniba peroralno dvakrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na geografsko regijo, makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter, izhodiščno vrednost  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) in stanje zmogljivosti po ECOG. Bolniki v obeh skupinah so zdravljenje prejeli do izgube klinične dobrobiti ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki so lahko nehali prejemati atezolizumab ali bevacizumab (na primer zaradi neželenih učinkov) in so nadaljevali zdravljenje z enim samim zdravilom do izgube klinične dobrobiti ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih s to monoterapijo.

V študijo so bili vključeni odrasli, pri katerih se po kirurških in/ali lokoregionalnih terapijah stanje ni spremenilo ali je bolezen pri njih napredovala, so imeli oceno A po Child-Pughovi lestvici, stanje zmogljivosti po ECOG 0/1 in še niso prejeli sistemskega zdravljenja. Krvavitve (vključno s smrtnim izidom) so znan neželen učinek bevacizumaba in krvavitve v zgornjih prebavilih so pri bolnikih s HCC pogost in življenje ogrožajoč zaplet. Zato so morali biti bolniki v 6 mesecih pred zdravljenjem pregledani glede prisotnosti varic; bolniki niso bili vključeni, če so imeli krvavitev iz varic v 6 mesecih pred zdravljenjem, nezdravljene ali nepopolno zdravljene varice s krvavitvijo ali veliko tveganje za krvavitve. Bolniki z aktivnim hepatitisom B so morali imeti v 28 dneh pred začetkom študijskega zdravljenja HBV DNA  $< 500$  i.e./ml, standardno zdravljenje proti virusu hepatitisa tipa B pa prejemati najmanj 14 dni pred začetkom študije in v obdobju trajanja študije.

Prav tako bolniki niso bili vključeni, če so imeli zmeren ali hud ascites, anamnezo hepatične encefalopatije, znan fibrolamelarni HCC, sarkomatoidni HCC, mešani holangiokarcinom in HCC ali aktivno sočasno okužbo s HBV in HCV, anamnezo avtoimunske bolezni, če so bili cepljeni z živim oslavljenim cepivom v 4 tednih pred randomizacijo, so prejeli imunostimulacijska sredstva v 4 tednih ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo oz. so imeli nezdravljene ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih. Ocene tumorjev so prvih 54 tednov po 1. dnevu 1. cikla izvajali na 6 tednov, potem pa na 9 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 65 let (razpon: od 26 do 88 let) in 83 % je bilo moških. Večina bolnikov je bila Azijcev (57 %) in belcev (35 %). 40 % jih je bilo iz Azije (izključujoč Japonsko) in 60 % iz preostalih delov sveta. Približno 75 % bolnikov je imelo v klinični sliki makrovaskularno invazijo in/ali razširjenost zunaj jeter in 37 % jih je imelo izhodiščni AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)  $\geq 400$  ng/ml. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (62 %) ali 1 (38 %). Primarni dejavniki tveganja za pojav HCC so bili okužba z virusom hepatitisa B pri 48 % bolnikov, okužba z virusom hepatitisa C pri 22 % bolnikov in nevirusna bolezen pri 31 % bolnikov. HCC je bil razvrščen v stadij C po BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) pri 82 % bolnikov, stadij B pri 16 % bolnikov in stadij A pri 3 % bolnikov.

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja (PFS) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1. Ob času primarne analize je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 8,6 meseca. Podatki so s kombinacijo atezolizumab + bevacizumab pokazali statistično značilno izboljšanje OS in PFS po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 v primerjavi s sorafenibom. Statistično značilno se je izboljšal tudi potrjeni delež objektivnega odgovora (ORR) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 in s HCC-prilagojenimi merili RECIST (mRECIST). Ključni rezultati učinkovitosti iz primarne analize so povzeti v preglednici 19.



Deskriptivno posodobljeno analizo učinkovitosti so izvedli z medianim spremljanjem preživetja 15,6 meseca. Mediano OS je bilo 19,2 meseca (95-% IZ: 17,0; 23,7) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 13,4 meseca (95-% IZ: 11,4; 16,9) v skupini, ki je prejela sorafenib, z RO 0,66 (95-% IZ: 0,52; 0,85). Mediano PFS po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 je bilo 6,9 meseca (95-% IZ: 5,8; 8,6) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 4,3 meseca (95-% IZ: 4,0; 5,6) v skupini, ki je prejela sorafenib, z RO 0,65 (95-% IZ: 0,53; 0,81).

ORR po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 je bil 29,8 % (95-% IZ: 24,8; 35,0) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, in 11,3 % (95-% IZ: 6,9; 17,3) v skupini, ki je prejela sorafenib. Mediano trajanje odgovora (DOR) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 pri bolnikih s potrjenim odgovorom je bilo 18,1 meseca (95-% IZ: 14,6; NO) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 14,9 meseca (95-% IZ: 4,9; 17,0) v skupini, ki je prejela sorafenib.

Kaplan-Meierjevi krivulji OS (posodobljena analiza) in PFS (primarna analiza) sta prikazani na slikah 20 in 21.

**Preglednica 19. Povzetek učinkovitosti (IMbrave150, primarna analiza)**

<b>Ključni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>atezolizumab + bevacizumab</b>	<b>sorafenib</b>
<b>OS</b>	n = 336	n = 165
Število smrti (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	NO	13,2
95-% IZ	(NO, NO)	(10,4; NO)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,58 (0,42; 0,79)
p-vrednost <sup>1</sup>		0,0006
6-mesečno OS (%)	84,8 %	72,3 %
<b>PFS po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 336	n = 165
Število dogodkov (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,8	4,3
95-% IZ	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,59 (0,47; 0,76)
p-vrednost <sup>1</sup>		< 0,0001
6-mesečno PFS	54,5 %	37,2 %
<b>ORR po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 326	n = 159
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95-% IZ	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-vrednost <sup>2</sup>		< 0,0001
Število popolnih odgovorov (%)	18 (5,5 %)	0
Število delnih odgovorov (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Število stabilne bolezni (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
<b>DOR po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 89	n = 19
Mediana v mesecih	NO	6,3
95-% IZ	(NO, NO)	(4,7; NO)
Razpon (mesece)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
<b>ORR po oceni IRF (HCC mRECIST)</b>	n = 325	n = 158
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95-% IZ	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-vrednost <sup>2</sup>		< 0,0001
Število popolnih odgovorov (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Število delnih odgovorov (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Število stabilne bolezni (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
<b>DOR po oceni IRF (HCC mRECIST)</b>	n = 108	n = 21
Mediana v mesecih	NO	6,3
95-% IZ	(NO, NO)	(4,9; NO)
Razpon (mesece)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

<sup>‡</sup> stratificirano glede na geografsko regijo (Azija izključujoč Japonsko v primerjavi s preostalim svetom), makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in izhodiščno vrednosti  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) (< 400 ali  $\geq$  400 ng/ml).

1. na osnovi dvostranskega stratificiranega log-rang testa

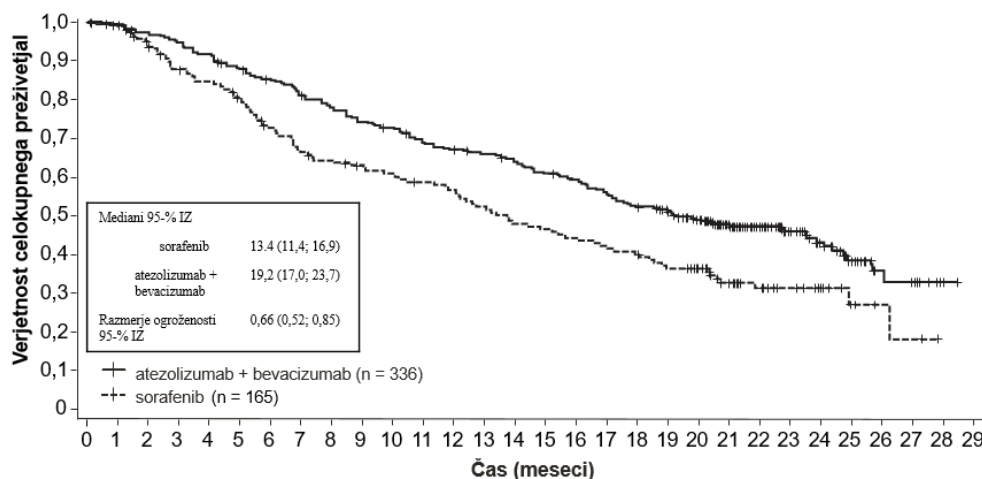
2. nominalne p-vrednosti na osnovi dvostranskega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa

+ označuje krnjeno vrednost

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.;

HCC mRECIST = HCC-prilagojena merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora; OS = celokupno preživetje; NO = ni ocenljivo.

**Slika 20: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v populaciji ITT (IMbrave150, posodobljena analiza)**

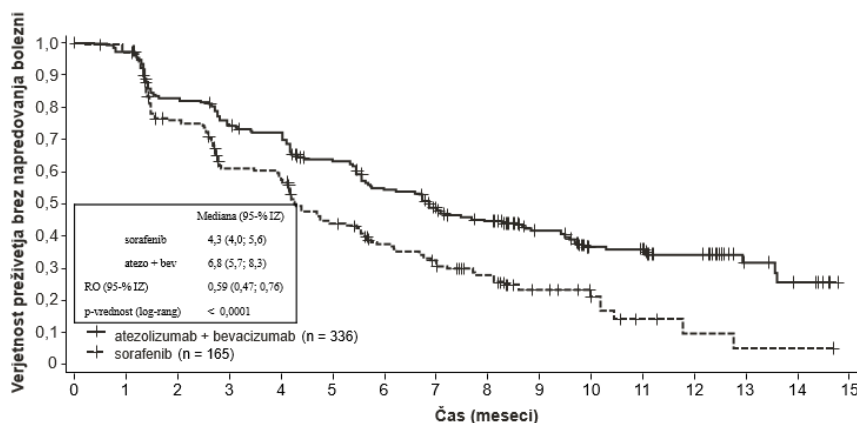


**Št. bolnikov s tveganjem**

atezolizumab + bevacizumab	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NO
sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NO	NO

Razmerje ogroženosti je iz stratificirane analize. Stratifikacijski dejavniki vključujejo geografsko regijo (Azija izključujoč Japonsko v primerjavi s preostalim svetom), makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in vrednost AFP (< 400 v primerjavi z ≥ 400 ng/ml) pri presejanju po IxRS.

**Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni IRF po RECIST v1.1 v populaciji ITT (IMbrave150, primarna analiza)**



**Št. bolnikov s tveganjem**

atezolizumab + bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NO
sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NO

Razmerje ogroženosti in p-vrednost sta iz stratificirane analize. Stratifikacijski dejavniki vključujejo geografsko regijo (Azija (izključujoč Japonsko) v primerjavi s preostalim svetom), makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in AFP (α-fetoprotein) (< 400 ali ≥ 400 ng/ml) pri presejanju po IxRS. NO: ni ocenljivo

### Učinkovitost pri starejših

Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki, ki so prejeli atezolizumab, niso opazili razlik v učinkovitosti. V študiji IMpower150 je bila starost ≥ 65 let povezana z zmanjšanim učinkom atezolizumaba pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

Podatkov iz študij IMpower150, IMpower133 in IMpower110 je za bolnike, stare ≥ 75 let, premalo, da bi lahko sklepali o tej populaciji.

## Pediatrična populacija

Za oceno varnosti in farmakokinetike atezolizumaba so izvedli multicentrično odprto študijo zgodnje faze pri pediatričnih (< 18 let, n = 69) in mladih odraslih bolnikih (18 do 30 let, n = 18) s solidnimi tumorji, pri katerih se je bolezen ponovila ali je napredovala, in tudi s Hodgkinovim in ne-Hodgkinovim limfomom. Bolnike so zdravili s 15 mg/kg telesne mase atezolizumaba intravensko vsake 3 tedne (glejte poglavje 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Izpostavljenost atezolizumabu se je v razponu odmerkov od 1 mg/kg telesne mase do 20 mg/kg telesne mase povečevala sorazmerno z odmerkom, vključno s fiksnim odmerkom 1200 mg, apliciranim na 3 tedne. Populacijska analiza, ki je vključila 472 bolnikov, je popisala farmakokinetiko atezolizumaba v razponu odmerkov od 1 do 20 mg/kg telesne mase z linearnim modelom dvoprostornega odstranjevanja z izločanjem prvega reda. Farmakokinetične lastnosti 840-mg atezolizumaba, ki se daje intravensko na 2 tedna, 1200-mg atezolizumaba, ki se daje intravensko na 3 tedne, in 1680-mg atezolizumaba, ki se daje intravensko na 4 tedne, so enake; pričakovano je, da bodo s temi tremi režimi odmerjanja dosežene primerljive skupne izpostavljenosti. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 6 do 9 tednih večkratnega odmerjanja. Sistemsko kopičenje v površini pod krivuljo je bilo 1,91-kratno, maksimalna koncentracija je bila 1,46-kratna, najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom pa 2,75-kratna.

## Absorpcija

Atezolizumab se daje z intravensko infuzijo.

## Porazdelitev

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da sta pri tipičnem bolniku volumen centralnega prostora 3,28 l in volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 6,91 l.

## Biotransformacija

Presnova atezolizumaba ni neposredno raziskana. Protitelesa se odstranijo predvsem s katabolizmom.

## Izločanje

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je očistek atezolizumaba 0,200 l/dan in da je tipični končni razpolovni čas izločanja 27 dni.

## Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetika in analize izpostavljenost-odziv kažejo, da starost (21-89 let), regija, etnična pripadnost, okvara ledvic, blaga okvara jeter, raven izražanja PD-L1 ali stanje zmogljivosti po ECOG nimajo vpliva na farmakokinetiko atezolizumaba. Telesna masa, spol, pozitivno stanje ADA, koncentracija albumina in tumorsko breme imajo statistično značilen učinek na farmakokinetiko atezolizumaba, ki pa ni klinično pomemben. Prilaganje odmerka ni priporočljivo.

## Starejši

Namenskih študij z atezolizumabom pri starejših bolnikih niso izvedli. Vpliv starosti na farmakokinetiko atezolizumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi. Na podlagi podatkov bolnikov, starih od 21 do 89 let (n = 472) in z mediano starostjo 62 let, se starost ni izkazala za pomembno sospremenljivko, ki bi vplivala na farmakokinetiko atezolizumaba. Farmakokinetika atezolizumaba se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let (n = 274), bolniki, starimi od 65 do 75 let (n = 152), in bolniki, starimi > 75 let (n = 46) (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Farmakokinetični rezultati ene multicentrične odprte študije zgodnje faze, ki je bila izvedena pri pediatričnih (< 18 let, n = 69) in mladih odraslih bolnikih (18 do 30 let, n = 18), kažejo, da sta očistek in volumen porazdelitve atezolizumaba primerljiva med pediatričnimi bolniki, ki so prejeli 15 mg/kg telesne mase atezolizumaba vsake 3 tedne, in mladimi odraslimi bolniki, ki so prejeli 1200 mg atezolizumaba vsake 3 tedne, normirano na telesno maso, s trendom manjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z manjšo telesno maso. Te razlike niso bile povezane z zmanjšanjem koncentracij atezolizumaba pod terapevtsko ciljno izpostavljenost. Podatkov za otroke, mlajše od 2 let, je malo, zato dokončnih zaključkov ni mogoče sprejeti.

### Okvara ledvic

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik med očistkom atezolizumaba pri bolnikih z blago (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 208) ali zmerno (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 116) okvaro ledvic in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 140). Hudo okvaro ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je imelo le malo bolnikov (n = 8) (glejte poglavje 4.2). Učinek hude okvare ledvic na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

### Okvara jeter

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembnih razlik med očistkom atezolizumaba pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin ≤ ZNM in AST > ZNM ali bilirubin od < 1,0- do 1,5-kratna ZNM ne glede na AST) ali zmerno okvaro jeter (bilirubin > 1,5- do 3-kratna ZNM ne glede na AST) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (bilirubin ≤ ZNM in AST ≤ ZNM). Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (bilirubin > 3-kratna ZNM ne glede na AST) ni na voljo. Okvara jeter je bila opredeljena po merilih NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) za moteno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2). Vpliv hude okvare jeter (bilirubin > 3-kratna ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Kancerogenost

Študij kancerogenosti za ugotavljanje kancerogenosti atezolizumaba niso izvedli.

### Mutagenost

Študij mutagenosti za ugotavljanje mutagenosti atezolizumaba niso izvedli. Za monoklonska protitelesa ni pričakovano, da bi spremenila DNA ali kromosome.

### Plodnost

Z atezolizumabom študij o sposobnosti razmnoževanja niso izvedli, toda študija kronične toksičnosti je vključevala oceno vpliva na reproduktivne organe samcev in samic opic cynomolgus. Tedenska uporaba atezolizumaba pri opičjih samicah pri ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat večja od AUC pri bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek, je povzročila nereden vzorec menstruacijskega ciklusa in odsotnost novonastalih rumenih teles v jajčnikih, ki sta bila reverzibilna. Vplivov na reproduktivne organe samcev ni bilo.

## Teratogenost

Študij o sposobnosti razmnoževanja in o teratogenosti pri živalih z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da lahko zavrtje poti PD-L1/PD-1 povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda in povzroči smrt ploda. Pričakovati je mogoče, da uporaba atezolizumaba lahko škoduje plodu, vključno s smrtjo zarodka ali ploda.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-histidin  
koncentrirana očetna kislina  
saharoza  
polisorbat 20  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta

#### Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 24 ur pri temperaturi  $\leq 30$  °C in do 30 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur pri sobni temperaturi ( $\leq 25$  °C), razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijasim tesnilom z odstranljivo plastično sivo ali modro zaporko, ki vsebuje 14 ml ali 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Pakiranje z eno vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Tecentriq ne vsebuje protimikrobnega konzervansa ali bakteriostatikov; da se zagotovi sterilnosti pripravljenih raztopin, ga mora pripraviti zdravstveni delavec z upoštevanjem aseptičnega postopka. Za pripravo zdravila Tecentriq uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

### Aseptična priprava, ravnanje in shranjevanje

Pri pripravi infuzije je treba zagotoviti aseptično ravnanje.

- Pripravo mora izvesti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v skladu s pravili dobre prakse, zlasti glede aseptične priprave parenteralnih zdravil.
- Priprava mora potekati v komori z laminarnim pretokom zraka ali v varnostni komori za pripravo bioloških zdravil; upoštevati je treba standardne previdnostne ukrepe za varno ravnanje z intravenskimi zdravili.
- Po pripravi je treba pripravljeno raztopino za intravensko infundiranje ustrezno shraniti, da je zagotovljeno vzdrževanje aseptičnih pogojev.

Ne stresajte.

### Navodila za redčenje

Za priporočeni 840-mg odmerek: 14 ml koncentrata zdravila Tecentriq je treba vzeti iz vial in ga razredčiti v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Za priporočeni 1200-mg odmerek: 20 ml koncentrata zdravila Tecentriq je treba vzeti iz vial in ga razredčiti v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Za priporočeni 1680-mg odmerek: 28 ml koncentrata zdravila Tecentriq je treba vzeti iz dveh vial zdravila Tecentriq 840 mg in ga razredčiti v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml.

Da bi preprečili penjenje raztopine, je treba vrečko za premešanje raztopine previdno obračati. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba uporabiti nemudoma (glejte poglavje 6.3).

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je raztopina spremenjene barve ali da so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Inkompatibilnosti med zdravilom Tecentriq in intravenskimi vrečkami iz PVC, PO, PE ali PP niso opazili. Poleg tega niso opazili nobenih inkompatibilnosti z vmesnim filtrom membrane, sestavljene iz polietersulfona ali polisulfona, infuzijskimi seti in drugimi infuzijskimi pripomočki, izdelanimi iz PVC, PE, polibutadiena ali polieteruretana. Uporaba linijskega membranskega filtra ni obvezna.

Drugih zdravil ne dajate sočasno z isto infuzijsko linijo.

### Odstranjevanje

Odlaganje zdravila Tecentriq v okolje je treba omejiti na najmanjšo mero.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. september 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. april 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. IME ZDRAVILA

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba.

1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba.

\*Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 z inženirsko obdelano domeno Fc, ki je pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA in deluje na ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina. Raztopina ima pH 5,5 - 6,1 in osmolalnost 359 - 459 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Urotelijski karcinom (UC)

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki:

- so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali
- niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 5\%$  (glejte poglavje 5.1).

#### Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na  $\geq 50\%$  tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP (glejte poglavje 5.1 za merila za izbiro).

#### Razsejani NDRP

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano le, ko so izčrpana ustrezna tarčna zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki ni EGFR mutiran ali ALK pozitiven (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na  $\geq 50$  % TC ali  $\geq 10$  % imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

#### Drobnocelični rak pljuč (DRP)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP (glejte poglavje 5.1).

#### Trojno negativni rak dojk (TNRD)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredujočim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v  $\geq 1$  % in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni.

#### Hepatocelularni karcinom (HCC)

Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim ali neresektibilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Tecentriq morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje.

#### Testiranje PD-L1 pri bolnikih z UC ali TNRD ali NDRP

##### Zdravilo Tecentriq v monoterapiji

Bolnike za 1. linijo zdravljenja UC, zgodnji stadij NDRP ali 1. linijo zdravljenja razsejanega NDRP je treba izbrati na podlagi izražanja PD-L1 na tumorskih celicah, potrjenega z validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

##### Zdravilo Tecentriq v kombinaciji

Bolnike s predhodno nezdravljenim TNRD je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izražanja PD-L1 na tumorskih celicah, potrjenega z validirano preiskavo (glejte poglavje 5.1).

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je 1875 mg, danega na tri tedne, kot je navedeno v preglednici 1.

Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji (glejte tudi poglavje 5.1).

**Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila Tecentriq, danega subkutano**

Indikacija	Priporočeni odmerek in raspored odmerjanja	Trajanje zdravljenja
<b>Zdravilo Tecentriq v monoterapiji</b>		
UC v 1. liniji	1875 mg na 3 tedne	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.
Razsejani NDRP v 1. liniji		
NDRP v zgodnjem stadiju	1875 mg na 3 tedne	1 leto, razen v primeru ponovitve bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Več kot 1-letno trajanje zdravljenja ni raziskano.
UC v 2. liniji	1875 mg na 3 tedne	Do izgube klinične dobrobiti ali nesprejemljive toksičnosti.
NDRP v 2. liniji		
<b>Zdravilo Tecentriq v kombinaciji</b>		
Neploščatocelični NDRP v 1. liniji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja: 1875 mg na 3 tedne</p> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štiri ali šest ciklov): bevacizumab, paklitaksel in karboplatin dajemo na 3 tedne.</p> <p>Faza vzdrževanja (brez kemoterapije): bevacizumab na 3 tedne.</p>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezni so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezni, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezni je v pristojnosti zdravnika.
Neploščatocelični NDRP v 1. liniji z nab-paklitakselom in karboplatinom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja: 1875 mg na 3 tedne</p> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štiri ali šest ciklov): nab-paklitaksel in karboplatin dajemo 1. dan; dodatno dajemo nab-paklitaksel 8. in 15. dan vsakega 3-tedenskega cikla.</p>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezni so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezni, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezni je v pristojnosti zdravnika.
Razsejani DRP v 1. liniji s karboplatinom in etopozidom	<p>Uvodna faza in faze vzdrževanja: 1875 mg na 3 tedne</p> <p>Kadar zdravila dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati najprej.</p> <p>Uvodna faza za zdravila v kombinaciji (štirje cikli): karboplatin in etopozid dajemo 1. dan; etopozid dajemo tudi 2. in 3. dan vsakega 3-tedenskega cikla.</p>	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Tecentriq po napredovanju bolezni so opazili netipične odgovore (tj. začetno napredovanje bolezni, čemur je sledilo zmanjšanje tumorja). Odločitev o zdravljenju po napredovanju bolezni je v pristojnosti zdravnika.
Inoperabilni lokalno napredovali ali razsejani	1875 mg na 3 tedne	Do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Indikacija	Priporočeni odmerek in raspored odmerjanja	Trajanje zdravljenja
TNRD v 1. liniji z nab-paklitakselom	Kadar zdravilo dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati pred nab-paklitakselom. Nab-paklitaksel je treba dati v odmerku 100 mg/m <sup>2</sup> 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.	
Napredovali ali neresektabilni HCC z bevacizumabom	1875 mg na 3 tedne  Kadar zdravilo dajemo na isti dan, je treba zdravilo Tecentriq dati pred bevacizumabom. Bevacizumab dajemo v odmerku 15 mg/kg telesne mase na 3 tedne.	Do izgube klinične dobiti ali nesprejemljive toksičnosti.

#### Zapozneli ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega načrtovanega odmerka zdravila Tecentriq je treba odmerek dati čim prej. Urnik dajanja zdravila je treba nato prilagoditi ustreznemu presledku med odmerki.

#### Prilagoditev odmerka med zdravljenjem

Odmerkov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati.

#### Zapoznitev odmerka ali prenehanje uporabe (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8)

### **Preglednica 2. Nasveti za prilagoditev odmerka zdravila Tecentriq**

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
<b>Pnevmonitis</b>	2. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hepatitis pri bolnikih brez HCC</b>	2. stopnja: (ALT ali AST > 3- do 5-kratna zgornja normalna meja [ZNM])  <i>ali</i>  bilirubin v krvi > 1,5- do 3-kratna ZNM)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja: (ALT ali AST > 5-kratna ZNM)  <i>ali</i>  bilirubin v krvi > 3-kratna ZNM)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
<b>Hepatitis pri bolnikih s HCC</b>	Če je izhodiščna AST/ALT znotraj normalnih mej in se poveča na > 3- do ≤ 10-kratno ZNM  <i>ali</i> Če je izhodiščna AST/ALT > 1- do ≤ 3-kratna ZNM in se poveča na > 5- do ≤ 10-kratno ZNM  <i>ali</i> Če je izhodiščna AST/ALT > 3- do ≤ 5-kratna ZNM in se poveča na > 8- do ≤ 10-kratno ZNM	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Če se AST/ALT poveča na > 10-kratno ZNM  <i>ali</i> se skupni bilirubin poveča na > 3-kratno ZNM	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
	<b>Kolitis</b>	Driska 2. ali 3. stopnje (povečanje za ≥ 4 iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem)  <i>ali</i> simptomatski kolitis
	Driska ali kolitis 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hipotiroidizem ali hipertiroidizem</b>	Simptomatski	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  <u>Hipotiroidizem</u> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z nadomestnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni in se koncentracija TSH znižuje.  <u>Hipertiroidizem</u> Zdravljenje se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani z zdravilom za zdravljenje hipertiroze in se delovanje ščitnice izboljšuje.
<b>Insuficienca naledvičnih žlez</b>	Simptomatski	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
<b>Hipofizitis</b>	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo, odmerek kortikosteroidov je zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju.
	4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Sladkorna bolezen tipa 1</b>	Hiperglikemija 3. ali 4. stopnje (glukoza na tešče $> 250$ mg/dl ali 13,9 mmol/l)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.
<b>Izpuščaj/hudi kožni neželeni učinki</b>	3. stopnja  ali sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN) <sup>1</sup>	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	4. stopnja  ali potrjen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) <sup>1</sup>	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miastenjski sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréjev sindrom, meningoencefalitis in pareza obraza</b>	Pareza obraza 1. ali 2. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, če neželeni učinek popolnoma izzveni. Če neželeni učinek po odloženih uporabi zdravila Tecentriq ne izzveni popolnoma, trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
	Vse stopnje miastenjskega sindroma/miastenije gravis, Guillain-Barréjevega sindroma in meningoencefalitisa  ali pareza obraza 3. ali 4. stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Mielitis</b>	2., 3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Pankreatitis</b>	Zvišanje amilaze ali lipaze v serumu 3. ali 4. stopnje ( $> 2,0$ -kratna ZNM) ali pankreatitis 2. ali 3. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se raven serumske amilaze in lipaze v 12 tednih zniža na 0. ali 1. stopnjo ali ko simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na $\leq 10$ mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	Pankreatitis 4. stopnje ali ponovitev pankreatitisa ne glede na stopnjo	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miokarditis</b>	2. ali višja stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

<b>Imunsko pogojeni neželeni učinek</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
<b>Nefritis</b>	2. stopnja: (koncentracija kreatinina > 1,5 do 3,0-kratna izhodiščna vrednost ali > 1,5 do 3,0-kratna ZNM)	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.  Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na 0. ali 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	3. ali 4. stopnja: (koncentracija kreatinina > 3,0-kratna izhodiščna vrednost ali > 3,0-kratna ZNM)	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Miozitis</b>	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila Tecentriq.
	4. stopnja ali ponovljeni miozitis 3. stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Perikardialne motnje</b>	perikarditis 1. stopnje	Odložite uporabo zdravila Tecentriq <sup>2</sup> .
	perikarditis 2. ali višje stopnje	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Hemofagocitna limfohistiocitoza</b>	sum na hemofagocitno limfohistiocitozo <sup>1</sup>	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.
<b>Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki</b>	2. ali 3. stopnja	Odložite uporabo zdravila, dokler se neželeni učinek v 12 tednih ne izboljša na 0. do 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan.
	4. stopnja ali ponovljena 3. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq (razen pri endokrinopatijah, nadzorovanih z nadomestnimi hormoni).
<b>Drugi neželeni učinki Z infundiranjem povezane reakcije</b>	<b>Izrazitost</b>	<b>Prilagoditev zdravljenja</b>
	1. ali 2. stopnja	Zmanjšajte hitrost injiciranja ali ga prekinite. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek razreši.
	3. ali 4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo Tecentriq.

Opomba: Toksičnost je potrebno oceniti po merilih NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

<sup>1</sup> ne glede na izrazitost

<sup>2</sup> Opravite podrobno kardiološko oceno, da ugotovite etiologijo, in ustrezno zdravite.

### Posebne populacije bolnikov

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki za intravensko obliko atezolizumaba so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Starejši

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom v starosti ≥ 65 let odmerka zdravila Tecentriq ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Azijski bolniki

Zaradi povečane hematološke toksičnosti, ki so jo opazili pri azijskih bolnikih v študiji IMpower150, je priporočljivo, da je začetni odmerek paklitaksela 175 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne.

### Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ne moremo navesti.

### Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravila Tecentriq pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preskušali (glejte poglavje 5.2).

### Stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) $\geq 2$

Bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG  $\geq 2$  niso bili vključeni v klinična preskušanja pri NDRP, TNRD, razsejanem DRP, 2. liniji zdravljenja UC in pri HCC (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### Način uporabe

Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko (intravensko ali subkutano), kot je predpisano.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano.

Pred injiciranjem vzemite zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje iz hladilnika in pustite, da se raztopina ogreje na sobno temperaturo. Za navodila glede uporabe in ravnanja z raztopino za injiciranje zdravila Tecentriq pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

V približno 7 minutah dajte 15 ml raztopine zdravila Tecentriq za injiciranje subkutano v stegno. Priporočljiva je uporaba kompleta za subkutano infundiranje (npr. s krilci/metuljčkom). Bolniku NE APLICIRAJTE preostale zadržane količine v sistemu (cevki).

Zdravilo je treba izmenično injicirati samo v levo in desno stegno. Vsako novo injekcijo je treba dati vsaj 2,5 cm proč od prejšnjega mesta in nikoli v predele, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva ali zatrdela. Med zdravljenjem z zdravilom Tecentriq raztopina za injiciranje je treba druga zdravila za subkutano uporabo po možnosti injicirati na druga mesta.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Imunsko pogojeni neželeni učinki

Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem z atezolizumabom, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Opazili so imunsko pogojene neželene učinke, ki vplivajo na več kot en organski sistem. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba.



Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti kortikosteroide. Po izboljšanju na  $\leq 1$ . stopnjo je treba odmerki kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Na podlagi majhnega števila podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih, katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni mogoče nadzorovati s sistemskim zdravljenjem s kortikosteroidi, se lahko razmisli o uvedbi drugih sistemskih imunosupresivov.

Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so opazili pogoste izbruhe osnovne avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagih in obvladljivih.

#### Imunsko pogojeni pnevmonitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere pnevmonitisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke, razen imunsko pogojenega pnevmonitisa.

V primeru pnevmonitisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalenta). Če se simptomi izboljšajo  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerki kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih zmanjša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerki kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru pnevmonitisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

#### Imunsko pogojeni hepatitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opazili primere hepatitisa, nekatere s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa.

Vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT) in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno.

Če pri bolnikih, ki nimajo HCC, hepatitis 2. stopnje (ALT ali AST  $> 3$ - do 5-kratna ZNM ali bilirubin v krvi  $> 1,5$ - do 3-kratna ZNM) traja več kot 5 do 7 dni, je treba zdravljenje z atezolizumabom zadržati in uvesti prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalent). Če se neželeni učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerki kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca.

Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerki kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru učinkov 3. ali 4. stopnje (ALT ali AST  $> 5,0$ -kratna ZNM ali bilirubin v krvi  $> 3$ -kratna ZNM) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

Pri bolnikih s HCC je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, če se ALT ali AST zviša na  $> 3$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru normalne izhodiščne vrednosti ali na  $> 5$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru izhodiščne vrednosti od  $> 1$  do  $\leq 3$ -kratne ZNM ali na  $> 8$ -kratno do  $\leq 10$ -kratno ZNM v primeru izhodiščne vrednosti od  $> 3$ -kratne do  $\leq 5$ -kratne ZNM ter traja več kot 5 do 7 dni; uvesti je treba od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizolona ali ekvivalenta. Če se učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba kortikosteroide postopoma zmanjšati v obdobju  $\geq 1$  meseca.

Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se učinek izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo v 12 tednih in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Če se ALT ali AST zviša na  $> 10$ -kratno ZNM ali se celokupni bilirubin zviša na  $> 3$ -kratno ZNM, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prenehati.

#### Imunsko pogojeni kolitis

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali primere diareje ali kolitisa (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa.

V primeru diareje 2. ali 3. stopnje (povečanje za  $\geq 4$  iztrebljanja na dan v primerjavi z izhodiščem) ali (simptomatskega) kolitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti. Če simptomi diareje ali kolitisa 2. stopnje trajajo  $> 5$  dni ali se ponovijo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalenta). V primeru diareje ali kolitisa 3. stopnje je treba uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, je treba uvesti zdravljenje s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalenta. Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan. V primeru diareje ali kolitisa 4. stopnje (življenje ogrožujoče stanje; potrebno je nujno ukrepanje) je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Kot možen s kolitisom povezan zaplet moramo upoštevati perforacijo prebavil.

#### Imunsko pogojene endokrinopatije

V kliničnih preskušanjih atezolizumaba so opažali hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienco nadledvičnih žlez, hipofizitis in sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov endokrinopatij. Delovanje ščitnice je treba spremljati pred zdravljenjem z atezolizumabom in redno med zdravljenjem. Razmisliti je treba o ustrezni izhodiščni obravnavi bolnikov z nenormalnimi testi delovanja ščitnice.

Asimptomatski bolniki z nenormalnimi izvidi testiranja delovanja ščitnice lahko prejmejo atezolizumab. V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti nadomeščanje ščitničnih hormonov, kot je potrebno. Izolirani hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem in brez kortikosteroidov. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravila za zdravljenje hipertiroze, kot je potrebno. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko so simptomi obvladani in se delovanje ščitnice izboljšuje.

V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalentom). Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, ko se neželeni učinek v 12 tednih zniža na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno).

Pri hipofizitisu 2. ali 3. stopnje je treba uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti intravenske kortikosteroide (metilprednizolon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalent), po potrebi pa je treba uvesti nadomestne hormone. Ko se simptomi izboljšajo, je treba zdravljenje nadaljevati s prednizonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom. Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov postopoma zmanjševati v obdobju  $\geq 1$  meseca. Zdravljenje se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je

odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona (ali ekvivalenta) na dan, bolnik pa je stabilen na nadomestnem zdravljenju (če je potrebno). V primeru hipofizitisa 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

V primeru sladkorne bolezni tipa 1 je treba uvesti zdravljenje z insulinom. V primeru hiperglikemije  $\geq 3$ . stopnje (glukoza na tešče  $> 250$  mg/dl ali 13,9 mmol/l) je treba uporabo atezolizumaba odložiti. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če je presnova urejena z insulinskim zdravljenjem.

#### Imunsko pogojeni meningoencefalitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili meningoencefalitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov meningitisa ali encefalitisa.

V primeru meningitisa ali encefalitisa je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti ne glede na njuno stopnjo. Uvesti je treba zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (metilprednizolonom v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan ali ekvivalentom). Ko se simptomi izboljšajo, je treba preiti na prednizon v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan (ali ekvivalent).

#### Imunsko pogojene nevropatije

Pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom, so opazili miastenijski sindrom/miastenijo gravis ali Guillain-Barréjev sindrom, ki je lahko življenje ogrožujoč, in parezo obraza. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov motorične in senzorične nevropatije.

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili mielitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitis.

V primeru miastenijskega sindroma/miastenije gravis ali Guillain-Barréjevega sindroma je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno prekiniti ne glede na njihovo stopnjo. V poštev pride uvedba sistemskih kortikosteroidov v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta).

V primeru pareze obraza 1. ali 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in razmisliti o zdravljenju s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje se lahko znova začne le, če neželeni učinek popolnoma izzveni. V primeru pareze obraza 3. ali 4. stopnje ali katere koli druge nevropatije, ki po odloženem zdravljenju z atezolizumabom ne izzveni popolnoma, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

V primeru mielitisa 2., 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

#### Imunsko pogojeni pankreatitis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in lipaze v serumu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na akutni pankreatitis.

V primeru zvišanja serumske amilaze ali lipaze  $\geq 3$ . stopnje ( $> 2$ -kratna ZNM) ali pankreatitisa 2. ali 3. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ali ekvivalenta). Ko se simptomi izboljšajo, mora slediti zdravljenje z 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, ko se serumska amilaza in lipaza v 12 tednih znižata na  $\leq 1$ . stopnjo, ali simptomi pankreatitisa minejo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru pankreatitisa 4. stopnje ali ponovnega pankreatitisa ne glede na stopnjo je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni miokarditis

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opazili primere miokarditisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miokarditis. Miokarditis je lahko tudi klinična manifestacija miozitisa in ga je treba ustrezno zdraviti.

Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba oceniti glede možnega miokarditisa, da se zagotovi začetek ustreznih ukrepov v zgodnji fazi. V primeru suma na miokarditis je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, takoj uvesti sistemske kortikosteroide v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali ekvivalenta in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je potrjena diagnoza miokarditisa, je treba v primeru miokarditisa  $\geq 2$ . stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

### Imunsko pogojeni nefritis

V kliničnih preskušanjih z atezolizumabom so opazili nefritis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic.

V primeru nefritisa 2. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona na dan (ali ekvivalenta). V primeru nefritisa 3. ali 4. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti.

### Imunsko pogojeni miozitis

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opazili primere miozitisa, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na miozitis. Bolnike z možnim miozitisom je treba spremljati glede znakov, ki kažejo na miokarditis.

Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi miozitisa, ga je treba skrbno spremljati in nemudoma napotiti k specialistu za oceno in zdravljenje. V primeru miozitisa 2. ali 3. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona (ali ekvivalenta). Če se simptomi izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo, je treba odmerek kortikosteroidov zmanjšati, kot je klinično indicirano. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo, odmerek kortikosteroidov pa je zmanjšan na  $\leq 10$  mg peroralnega prednizona na dan (ali ekvivalenta). Zdravljenje z atezolizumabom je treba trajno ukiniti v primeru miozitisa 4. stopnje ali ponovljenega miozitisa 3. stopnje ali kadar ni mogoče zmanjšati odmerka kortikosteroidov na ekvivalent  $\leq 10$  mg prednizona na dan v 12 tednih od začetka zdravljenja.

### Imunsko pogojeni hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o imunsko pogojenih hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s primeri Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje.

Glede na izrazitost neželenih učinkov je treba pri kožnih neželenih učinkih 3. stopnje uporabo atezolizumaba odložiti in uvesti zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali ekvivalenta. Zdravljenje z atezolizumabom se lahko znova začne, če se neželeni učinek v 12 tednih izboljša na  $\leq 1$ . stopnjo in je odmerek kortikosteroidov zmanjšan na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan. V primeru kožnih neželenih učinkov 4. stopnje je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in uvesti kortikosteroide.

Uporabo atezolizumaba je treba odložiti pri bolnikih s sumom na SJS ali TEN. Pri potrjenem SJS ali TEN je treba trajno prenehati z uporabo atezolizumaba.

Če nameravamo uporabiti atezolizumab pri bolniku, ki je pred tem že imel hud ali življenje ogrožajoč kožni neželeni učinek pri predhodnem zdravljenju z drugimi imunsko stimulirajočimi zdravili proti raku, je potrebna previdnost.

#### Imunsko pogojene perikardialne motnje

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje, vključno s perikarditisom, perikardialnim izlivom in tamponado srca, nekatere s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov perikardialnih motenj.

Pri sumu na perikarditis 1. stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Pri sumu na perikardialne motnje  $\geq 2$ . stopnje je treba zdravljenje z atezolizumabom odložiti, uvesti takojšnje zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi v odmerku 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ali enakovrednega zdravila in se takoj posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostični pregled v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami. Ko je postavljena diagnoza perikardialne motnje, je treba v primeru perikardialnih motenj  $\geq 2$ . stopnje zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Hemofagocitna limfohistiocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi (HLH), vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Na HLH je treba pomisliti, kadar je sindrom sproščanja citokinov netipičen ali dolgotrajen. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov HLH. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje.

#### Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Glede na mehanizem delovanja atezolizumaba se lahko pojavijo še drugi možni imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno z neinfektivnim cistitisom.

Vse domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba oceniti, da se izključijo drugi vzroki. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov imunsko pogojenih neželenih učinkov ter na podlagi njihove izrazitosti ukrepati s prilagoditvijo zdravljenja in uporabo kortikosteroidov, kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

#### Z infundiranjem povezane reakcije

Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost injiciranja zmanjšati ali injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Bolniki, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, lahko še naprej prejemajo atezolizumab pod natančnim nadzorom; v poštev pride premedikacija z antipiretikom in antihistaminikom.

## Previdnostni ukrepi, povezani z boleznijo

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri razsejanem neploščatoceličnem NDRP

Zdravniki morajo pred začetkom zdravljenja natančno pretehtati skupna tveganja kombiniranega zdravljenja s štirimi zdravili: z atezolizumabom, bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom (glejte poglavje 4.8).

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom pri razsejanem TNRD

Nevtropenija in periferne nevropatije, ki se pojavijo med zdravljenjem z atezolizumabom in nab-paklitakselom, so lahko reverzibilne, če zdravljenje z nab-paklitakselom prekinemo. Glede posebnih previdnostnih ukrepov in kontraindikacij nab-paklitaksela morajo zdravniki prebrati povzetek glavnih značilnosti (SmPC) tega zdravila.

### Uporaba atezolizumaba pri UC pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s cisplatinom

Izhodiščne in prognozične značilnosti bolezni 1. kohorte študijske populacije IMvigor210 so bile na splošno primerljive z značilnostmi bolnikov, ki niso bili primerni za zdravljenje s cisplatinom, vendar pa bi bili primerni za kombinirano kemoterapijo na osnovi karboplatina. Za podskupino bolnikov, neprimernih za katero koli kemoterapijo, ni dovolj podatkov, zato je treba atezolizumab pri njih uporabljati previdno, po temeljitem pretehtanju razmerja med možnimi tveganji in koristmi za vsakega posameznega bolnika.

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom

Bolniki z NDRP ter jasnim vraščanjem v velike žile prsnega koša ali jasno kavitacijo pljučnih lezij, prikazano s slikanjem, so bili izključeni iz ključnega kliničnega preskušanja IMpower150, potem ko je bilo zabeleženih več primerov pljučne krvavitve s smrtnim izidom, ki je znan dejavnik tveganja zdravljenja z bevacizumabom.

Pri teh skupinah je treba zaradi pomanjkanja podatkov atezolizumab uporabljati previdno in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji zdravila za bolnika.

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z NDRP in dokazano mutacijo EGFR, ki jim je bolezen pri zdravljenju z erlotinibom in bevacizumabom napredovala

V študiji IMpower150 ni podatkov o učinkovitosti atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z dokazano mutacijo EGFR, ki jim je bolezen napredovala tekom zdravljenja z erlotinibom in bevacizumabom.

### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom pri HCC

Podatkov pri bolnikih s HCC z boleznijo jeter razreda B po Child-Pughovi lestvici, zdravljenih z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom, je zelo malo; trenutno ni na voljo podatkov pri bolnikih s HCC z boleznijo jeter ocene C po Child-Pughovi lestvici.

Bolniki, zdravljeni z bevacizumabom, imajo povečano tveganje za krvavitve, pri bolnikih s HCC, zdravljenih z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom, pa so poročali o primerih hude krvavitve iz prebavil, vključno s smrtnimi dogodki. Pri bolnikih s HCC je treba pred začetkom zdravljenja s kombinacijo atezolizumaba in bevacizumaba opraviti presejalni pregled in nato zdravljenje ezofagealnih varic v skladu s klinično prakso. Pri bolnikih, pri katerih se pri kombiniranem zdravljenju pojavijo krvavitve 3. ali 4. stopnje, je treba bevacizumab trajno ukiniti. Prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab.

Med zdravljenjem z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom se lahko pojavi sladkorna bolezen. Zdravniki morajo pred in periodično med zdravljenjem z atezolizumabom v kombinaciji z bevacizumabom spremljati koncentracijo glukoze v krvi, kot je klinično indicirano.

#### Monoterapija z atezolizumabom v prvi liniji zdravljenja razsejanega NDRP

Pred uvedbo monoterapije z atezolizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z NDRP morajo zdravniki upoštevati pozen začetek učinkovanja atezolizumaba. V prvih 2,5 mesecih po randomizaciji so v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo opažali večje število smrti; temu je sledila dolgoročna dobrobit za preživetje v skupini z atezolizumabom. Posebnih dejavnikov, povezanih z zgodnjimi smrtmi, niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

#### Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preskušanja

V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z naslednjimi stanji: z anamnezo avtoimunske bolezni, anamnezo pnevmonitisa, simptomatskimi možganskimi zasevki, okužbo z virusom HIV, s hepatitisom B ali hepatitisom C (bolniki brez HCC), pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi ter bolniki z nezadostnim hematološkim delovanjem in delovanjem končnih organov. Prav tako v klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so bili v obdobju 28 dni pred vključitvijo v študijo cepljeni z živim oslabljenim cepivom, ki so v obdobju 4 tednov pred vključitvijo v študijo dobili sistemska imunostimulacijska sredstva ali v obdobju 2 tednov sistemska imunosupresivna zdravila ali so v obdobju 2 tednov pred začetkom študijskega zdravljenja prejeli zdravljenje s peroralnimi ali intravenskimi antibiotiki.

#### Kartica za bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili.

Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 5 mesecev po zdravljenju z atezolizumabom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi atezolizumaba pri nosečnicah ni. Študij razvoja in reproduktivnih študij z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da zavrtje poti PD-L1/PD-1 v modelih brejosti pri miših lahko povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda s posledično smrtjo ploda (glejte poglavje 5.3). Ti rezultati kažejo možno tveganje, da bi uporaba atezolizumaba med nosečnostjo zaradi njegovega mehanizma delovanja lahko povzročila okvaro ploda, vključno z večjimi deleži splavov ali mrtvorjenosti.

Znano je, da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prehajajo skozi placentno pregrado, atezolizumab pa je IgG1 in tako obstaja možnost njegovega prenosa od matere v razvijajoči se plod.

Atezolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z atezolizumabom.

### Dojenje

Ni znano, ali se atezolizumab pri človeku izloča v materino mleko. Atezolizumab je monoklonsko protitelo in pričakovano je, da je prisoten v prvem mleku ter v majhni koncentraciji pozneje. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje uporabe zdravila Tecentriq, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

### Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih atezolizumaba na plodnost ni. Študij o reproduktivni in razvojni toksičnosti z atezolizumabom niso izvedli. Toda glede na 26-tedensko študijo toksičnosti ponavljajočih se odmerkov je atezolizumab vplival na menstruacijske cikle ob ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat tolikšna, kot je AUC pri bolnikih med uporabo priporočenega odmerka; ta učinek je bil reverzibilen (glejte poglavje 5.3). Učinkov na spolne organe samcev ni bilo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, ki se jim pojavi utrujenost, je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

Ugotovitve o varnosti monoterapije z atezolizumabom temeljijo na združenih podatkih 4739 bolnikov z različnimi vrstami tumorjev, ki so prejeli atezolizumab intravensko, in 247 bolnikov z NDRP, ki so prejeli atezolizumab subkutano. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost (29,9 %), zmanjšan apetit (20,0 %), izpuščaj (20,0 %), navzea (19,4 %), diareja (18,4 %), zvišana telesna temperatura (18,3 %), kašelj (18,1 %), artralgijska bolečina (16,6 %), dispneja (16,4 %), srbenje (13,7 %), astenija (12,9 %), bolečina v hrbtu (12,5 %), bruhanje (11,9 %), okužba sečil (11,1 %) in glavobol (10,5 %).

Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami so ocenili pri 4535 bolnikih z različnimi vrstami tumorjev. Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 20$  %) so bili anemija (36,8 %), nevtropenija (36,6 %), navzea (35,5 %), utrujenost (33,1 %), alopecija (28,1 %), izpuščaj (27,8 %), diareja (27,6 %), trombocitopenija (27,1 %), zaprtost (25,8 %), zmanjšan apetit (24,7 %) in periferna nevropatija (24,4 %).

Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja (4,5 % v skupini s subkutano obliko zdravila Tecentriq in 0 % v skupini z intravensko obliko atezolizumaba).

### Uporaba atezolizumaba v adjuvantnem zdravljenju NDRP

Varnostni profil atezolizumaba se je v adjuvantnem zdravljenju pri populaciji bolnikov z NDRP (preskušanje IMpower010) v splošnem ujema z varnostnim profilom atezolizumaba v monoterapiji pri zdravljenju napredovale bolezni. Kljub temu je bila v raziskavi IMpower010 incidenca imunsko pogojenih neželenih učinkov atezolizumaba 51,7 % v primerjavi z 38,4 % pri združeni populaciji z



napredovalo boleznijo, zdravljeni z monoterapijo. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zabeležili nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov.

#### Uporaba atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom

V študiji pri zdravljenju NDRP v prvi liniji (IMpower150) so opazili splošno večjo pogostnost neželenih učinkov v skupini s kombinacijo štirih zdravil (atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel in karboplatin) v primerjavi s skupino z atezolizumabom, paklitakselom in karboplatinom, vključno z neželenimi učinki 3. in 4. stopnje (63,6 % v primerjavi s 57,5 %), neželenimi učinki 5. stopnje (6,1 % v primerjavi z 2,5 %), neželenimi učinki posebnega pomena za atezolizumab (52,4 % v primerjavi z 48,0 %) in tudi neželenimi učinki, ki so vodili do ukinitve katerega koli študijskega zdravljenja (33,8 % v primerjavi s 13,3 %). Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom, so pogosteje ( $\geq 5\%$  razliko) poročali o navzei, diareji, stomatitisu, utrujenosti, zvišani telesni temperaturi, vnetju sluznice, zmanjšanem apetitu, zmanjšanju telesne mase, hipertenziji in proteinuriji. Drugi klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje v skupini z atezolizumabom, bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom, so bili epistaksa, hemoptiza, cerebrovaskularni dogodek, vključno s smrtnimi izidi.

Nadaljnje podrobnosti o resnih neželenih učinkih so navedene v poglavju 4.4.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti v preglednici 3 za atezolizumab (intravensko ali subkutano obliko) v monoterapiji ali kombinaciji. Znani neželeni učinki samostojnega zdravljenja z atezolizumabom ali kemoterapijami se lahko pojavijo pri kombiniranem zdravljenju s temi zdravili, čeprav o njih v kliničnih preskušanjih s kombiniranim zdravljenjem niso poročali. Uporabljene so naslednje kategorije pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 3. Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z atezolizumabom**

<b>Atezolizumab v monoterapiji</b>		<b>Atezolizumab v kombinirani terapiji</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		
zelo pogosti	okužba sečil <sup>a</sup>	okužba pljuč <sup>b</sup>
pogosti		sepsa <sup>aj</sup>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
zelo pogosti		anemija, trombocitopenija <sup>d</sup> , nevtropenija <sup>e</sup> , levkopenija <sup>f</sup>
pogosti	trombocitopenija <sup>d</sup>	limfopenija <sup>g</sup>
redki	hemofagocitna limfocitocitoza	hemofagocitna limfocitocitoza
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		
pogosti	z infundiranjem povezane reakcije <sup>h</sup>	z infundiranjem povezane reakcije <sup>h</sup>
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>		
zelo pogosti		hipotiroidizem <sup>i</sup>
pogosti	hipotiroidizem <sup>i</sup> , hipertiroidizem <sup>i</sup>	hipertiroidizem <sup>j</sup>
občasni	sladkorna bolezen <sup>k</sup> , insuficienca nadledvičnih žlez <sup>l</sup>	
redki	hipofizitis <sup>m</sup>	

Atezolizumab v monoterapiji		Atezolizumab v kombinirani terapiji
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
zelo pogosti	zmanjšan apetit	zmanjšan apetit
pogosti	hipokaliemija <sup>ae</sup> , hiponatriemija <sup>af</sup> , hiperglikemija	hipokaliemija <sup>ae</sup> , hiponatriemija <sup>af</sup> , hipomagneziemija <sup>n</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>		
zelo pogosti	glavobol	periferna nevropatija <sup>o</sup> , glavobol
pogosti		sinkopa, omotica
občasni	Guillain-Barréjev sindrom <sup>p</sup> , meningoencefalitis <sup>q</sup>	
redki	miastenijski sindrom <sup>r</sup> , pareza obraza, mielitis	pareza obraza
<b>Bolezni oči</b>		
redki	uveitis	
<b>Srčne bolezni</b>		
pogosti	perikardialne motnje <sup>ao</sup>	
občasni		perikardialne motnje <sup>ao</sup>
redki	miokarditis <sup>s</sup>	
<b>Žilne bolezni</b>		
zelo pogosti		hipertenzija <sup>ai</sup>
pogosti	hipotenzija	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
zelo pogosti	dispneja, kašelj	dispneja, kašelj, nazofaringitis <sup>am</sup>
pogosti	pnevmonitis <sup>t</sup> , hipoksija <sup>ag</sup> , nazofaringitis <sup>am</sup>	disfonija
<b>Bolezni prebavil</b>		
zelo pogosti	navzea, bruhanje, diareja <sup>u</sup>	navzea, bruhanje, diareja <sup>u</sup> , zaprtost
pogosti	kolitis <sup>v</sup> , bolečine v trebuhu, disfagija, orofaringealna bolečina <sup>w</sup> , suha usta	stomatitis, disgevizija
občasni	pankreatitis <sup>x</sup>	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
pogosti	zvišanje AST, zvišanje ALT, hepatitis <sup>y</sup>	zvišanje AST, zvišanje ALT
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
zelo pogosti	izpuščaj <sup>z</sup> , srbenje	izpuščaj <sup>z</sup> , srbenje, alopecija <sup>ah</sup>
pogosti	suha koža	
občasni	hudi kožni neželeni učinki <sup>ak</sup> , psoriza <sup>an</sup>	hudi kožni neželeni učinki <sup>ak</sup> , psoriza <sup>an</sup>
redki	pemfigoid	pemfigoid

Atezolizumab v monoterapiji		Atezolizumab v kombinirani terapiji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
zelo pogosti	artralgija, bolečina v hrbtu	artralgija, mišično-skeletna bolečina <sup>aa</sup> , bolečina v hrbtu
pogosti	mišično-skeletna bolečina <sup>aa</sup>	
občasni	miozitis <sup>ab</sup>	
<b>Bolezni sečil</b>		
pogosti	zvišanje kreatinina v krvi <sup>c</sup>	proteinurija <sup>ac</sup> , zvišanje kreatinina v krvi <sup>c</sup>
občasni	nefritis <sup>ad</sup>	
neznana pogostnost	neinfektivni cistitis <sup>al</sup>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija	zvišana telesna temperatura, utrujenost, astenija, periferni edem
pogosti	gripi podobna bolezen, mrzlica, reakcija na mestu injiciranja <sup>ap</sup>	
<b>Preiskave</b>		
pogosti		zvišanje alkalne fosfataze v krvi

<sup>a</sup> Vključuje poročila o okužbi sečil, cistitisu, pielonefritisu, okužbi sečil z bakterijo *Escherichia*, bakterijski okužbi sečil, okužbi ledvic, akutnem pielonefritisu, kroničnem pielonefritisu, pielitisu, ledvičnem abscesu, streptokokni okužbi sečil, uretritisu, glivični okužbi sečil, okužbi sečil z bakterijo *Pseudomonas*.

<sup>b</sup> Vključuje poročila o pljučnici, bronhitisu, okužbi spodnjih dihal, plevralnem izlivu zaradi okužbe, traheobronhitisu, atipični pljučnici, pljučnem abscesu, poslabšanju kronične obstruktivne bolezni dihalnih poti zaradi okužbe, parakancerozni pljučnici, piopnevmotoraksu, plevralni okužbi, postoperativni pljučnici.

<sup>c</sup> Vključuje poročila o zvišanju kreatinina v krvi, hiperkreatininemiji.

<sup>d</sup> Vključuje poročila o trombocitopeniji, zmanjšanju števila trombocitov.

<sup>e</sup> Vključuje poročila o nevtropeniji, zmanjšanju števila nevtrofilcev, febrilni nevtropeniji, nevtropenični sepsi, granulocitopeniji.

<sup>f</sup> Vključuje poročila o zmanjšanju števila belih krvnih celic, levkopeniji.

<sup>g</sup> Vključuje poročila o limfopeniji, zmanjšanju števila limfocitov.

<sup>h</sup> Vključuje poročila o z infundiranjem povezanih reakcijah, sindromu sproščanja citokinov, preobčutljivosti, anafilaksiji.

<sup>i</sup> Vključuje poročila o prisotnosti protiteles proti ščitničnim antigenom, avtoimunskem hipotiroidizmu, avtoimunskem tiroiditisu, nenormalnem tiroideo-stimulirajočem hormonu v krvi, znižanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, zvišanju tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi, sindromu evtiroidne bolezni, golši, hipotiroidizmu, imunsko pogojenem hipotiroidizmu, miksedemu, miksedemski komi, primarnem hipotiroidizmu, motnji ščitnice, znižanju tiroidnih hormonov, nenormalnih izvidih preiskav delovanja ščitnice, tiroiditisu, akutnem tiroiditisu, znižanju tiroksina, znižanju prostega tiroksina, zvišanju prostega tiroksina, zvišanju tiroksina, znižanju trijodotironina, nenormalnem prostem trijodotironinu, znižanju prostega trijodotironina, zvišanju prostega trijodotironina, tistem tiroiditisu, kroničnem tiroiditisu.

<sup>j</sup> Vključuje poročila o hipertiroidizmu, Basedowovi bolezni, endokrini oftalmopatiji, eksoftalmusu.

<sup>k</sup> Vključuje poročila o sladkorni bolezni, sladkorni bolezni tipa 1, diabetični ketoacidozi, ketoacidozi.

<sup>l</sup> Vključuje poročila o insuficienci nadledvičnih žlez, znižanju kortikotropina v krvi, pomanjkanju glukokortikoidov, primarni insuficienci nadledvičnih žlez, sekundarni adrenokortikalni insuficienci.

<sup>m</sup> Vključuje poročila o hipofizitisu, motnji regulacije temperature.

<sup>n</sup> Vključuje poročila o hipomagneziji, znižanju magnezija v krvi.

<sup>o</sup> Vključuje poročila o periferni nevropatiji, avtoimunski nevropatiji, periferni sezorični nevropatiji, polinevropatiji, herpes zostru, periferni motorični nevropatiji, nevralgični amiotrofiji, periferni senzomotorični nevropatiji, toksični nevropatiji, aksonalni nevropatiji, lumbosakralni pleksopatiji, nevropatski artropatiji, okužbi perifernega živca, nevritisu, imunsko pogojeni nevropatiji.

<sup>p</sup> Vključuje poročila o Guillain-Barréjevem sindromu, demielinizacijski polinevropatiji.

<sup>q</sup> Vključuje poročila o encefalitisu, avtoimunskem encefalitisu, meningitisu, fotofobiji.

<sup>r</sup> Vključuje poročila o miasteniji gravis.

<sup>s</sup> Vključuje poročila o miokarditisu, avtoimunskem miokarditisu, imunsko pogojenem miokarditisu.

- <sup>t</sup> Vključuje poročila o pnevmonitisu, infiltraciji pljuč, bronhiolitisu, imunsko pogojenem pnevmonitisu, intersticijski boleznih pljuč, alveolitisu, motnosti pljuč, pljučni toksičnosti, radiacijskem pnevmonitisu.
- <sup>u</sup> Vključuje poročila o diareji, nujnem iztrebljanju, pogostem odvajanju blata, hemoragični diareji, gastrointestinalni hiperomotiliteti.
- <sup>v</sup> Vključuje poročila o kolitisu, avtoimunskem kolitisu, ishemičnem kolitisu, mikroskopskem kolitisu, ulcerativnem kolitisu, kolitisu po preusmeritvi črevesja, imunsko pogojenem enterokolitisu.
- <sup>w</sup> Vključuje poročila o orofaringealni bolečini, orofaringealnem nelagodju, draženju žrela.
- <sup>x</sup> Vključuje poročila o avtoimunskem pankreatitisu, pankreatitisu, akutnem pankreatitisu, zvišani lipazi, zvišani amilazi.
- <sup>y</sup> Vključuje poročila o ascitesu, avtoimunskem hepatitisu, hepatocelularni poškodbi, hepatitisu, akutnem hepatitisu, toksičnem hepatitisu, hepatotoksičnosti, boleznih jeter, z zdravilom povzročeni poškodbi jeter, odpovedi jeter, steatozi jeter, hepatičnih lezijah, krvavitvah iz ezofagalnih varic, ezofagalnih varicah.
- <sup>z</sup> Vključuje poročila o aknah, pustuloznih aknah, mehurjih, krvavih mehurjih, dermatitisu, akneiformnem dermatitisu, alergijskem dermatitisu, ekxfoliativnem dermatitisu, medikamentnem izpuščaju, ekcemu, ekcemski okužbi, eritemu, eritemu veke, izpuščaju na vekih, fiksnem eksantemu, folikulitisu, furunklu, dermatitisu dlani, mehurjih na ustnicah, krvavih mehurjih v ustih, sindromu palmo-plantarne eritrodisesteziije, pemfigoidu, izpuščaju, eritematoznem izpuščaju, folikularnem izpuščaju, generaliziranem izpuščaju, makularnem izpuščaju, makulopapuloznem izpuščaju, papuloznem izpuščaju, papuloskvamoznem izpuščaju, srbečem izpuščaju, pustularnem izpuščaju, vezikularnem izpuščaju, skrotalnem dermatitisu, seboroičnem dermatitisu, ekxfoliaciji kože, kožni toksičnosti, kožni razjedi.
- <sup>aa</sup> Vključuje poročila o mišično-skeletni bolečini, mialgiji, bolečini v kosteh.
- <sup>ab</sup> Vključuje poročila o miozitisu, rbdomiolizi, revmatični polimialgiji, dermatomiozitisu, mišičnem abscesu, prisotnosti mioglobina v urinu.
- <sup>ac</sup> Vključuje poročila o proteinuriji, prisotnosti beljakovin v urinu, hemoglobinuriji, nenormalnostih urina, nefrotskem sindromu, albuminuriji.
- <sup>ad</sup> Vključuje poročila o nefritisu, avtoimunskem nefritisu, nefritisu zaradi Henoch-Schönleinove purpore, paraneoplastičnem glomerulonefritisu, tubulointersticijskem nefritisu.
- <sup>ae</sup> Vključuje poročila o hipokaliemiji, znižanju kalija v krvi.
- <sup>af</sup> Vključuje poročila o hiponatriemiji, znižanju natrija v krvi.
- <sup>ag</sup> Vključuje poročila o hipoksiji, znižanju saturacije kisika, znižanju pO<sub>2</sub>.
- <sup>ah</sup> Vključuje poročila o alopeciji, madarozni, alopeciji aerata, alopeciji totalis, hipotrihozi.
- <sup>ai</sup> Vključuje poročila o hipertenziji, zvišanem krvnem tlaku, hipertenzivni krizi, zvišanem sistoličnem krvnem tlaku, diastolični hipertenziji, neustrezno uravnanem krvnem tlaku, hipertenzivni retinopatiji, hipertenzivni nefropatiji, esencialni hipertenziji, ortostatski hipertenziji.
- <sup>aj</sup> Vključuje poročila o sepsi, septičnem šoku, urosepsi, netropenični sepsi, pljučni sepsi, bakterijski sepsi, sepsi zaradi bakterije *Klebsiella*, abdominalni sepsi, sepsi zaradi bakterije *Candida*, sepsi zaradi bakterije *Escherichia*, sepsi zaradi bakterije *Pseudomonas*, stafilokokni sepsi.
- <sup>ak</sup> Vključuje poročila o buloznem dermatitisu, ekxfoliativnem izpuščaju, multiformnem eritemu, generaliziranem ekxfoliativnem dermatitisu, toksičnem kožnem izpuščaju, Stevens-Johnsonovem sindromu, reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, toksični epidermalni nekrolizi, kožnem vaskulitisu.
- <sup>al</sup> Vključuje poročila o neinfektivnem cistitisu in imunsko pogojenem cistitisu.
- <sup>am</sup> Vključuje poročila o nazofaringitisu, zamašenosti nosu in izcedku iz nosu.
- <sup>an</sup> Vključuje poročila o psorizah, psoriaziformnem dermatitisu in gutatni (kapljični) psorizah.
- <sup>ao</sup> Vključuje poročila o perikarditisu, perikardialnem izlivu, tamponadi srca in konstriktivnem perikarditisu.
- <sup>ap</sup> Poročano v študiji izven združenega nabora podatkov (povezano s subkutano uporabo). Pogostnost temelji na izpostavljenosti zdravilu Tecentriq raztopina za injiciranje v študiji IMscin001 in vključuje poročila o reakcijah na mestu injiciranja, bolečini na mestu injiciranja, eritemu na mestu injiciranja in izpuščaju na mestu injiciranja.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Spodnji podatki prikazujejo informacije o pomembnih neželenih učinkih monoterapije z atezolizumabom v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1). Podrobnosti o pomembnih neželenih učinkih atezolizumaba v kombinaciji so prikazani, če so bile ugotovljene klinično pomembne razlike v primerjavi z atezolizumabom v monoterapiji. Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavjih 4.2 in 4.4.

### Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 2,9 % (138/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri dveh od teh 138 bolnikov se je končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 4,0 meseca (razpon: od 3 dni do 29,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,8 meseca (razpon: od 1 dneva do 27,8+ meseca;

+ označuje krnjeno vrednost). Zaradi pnevmonitisa je zdravljenje z atezolizumabom končalo 32 (0,7 %) bolnikov. Pnevmonitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 1,7 % (80/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojeni hepatitis

Hepatitis se je pojavil pri 1,7 % (81/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri dveh od teh 81 bolnikov se je končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 1,9 meseca (razpon: od 6 dni do 18,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,9 meseca (razpon: od 1 dneva do 32,4+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi hepatitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 16 (0,3 %) bolnikov. Hepatitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,6 % (27/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojeni kolitis

Kolitis se je pojavil pri 1,2 % (59/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,9 meseca (razpon: od 15 dni do 17,2 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,4 meseca (razpon: od 3 dni do 50,2+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi kolitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 22 (0,5 %) bolnikov. Kolitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,6 % (27/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

#### Imunsko pogojene endokrinopatije

##### *Motnje v delovanju ščitnice*

Hipotiroidizem se je pojavil pri 8,4 % (400/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,2 meseca (razpon: od 1 dneva do 34,5 meseca). Hipotiroidizem se je pojavil pri 17,4 % (86/495) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji v adjuvantnem zdravljenju NDRP. Mediani čas do pojava je bil 4,0 meseca (razpon: od 22 dni do 11,8 meseca).

Hipertiroidizem se je pojavil pri 2,4 % (114/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 2,76 meseca (razpon: od 1 dneva do 24,3 meseca). Hipertiroidizem se je pojavil pri 6,5 % (32/495) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji v adjuvantnem zdravljenju NDRP. Mediani čas do pojava je bil 2,8 meseca (razpon: od 1 dneva do 9,9 meseca).

##### *Insuficienca nadledvičnih žlez*

Insuficienca nadledvičnih žlez se je pojavila pri 0,5 % (23/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 6,3 meseca (razpon: od 3 dni do 21,4 meseca). Zaradi insuficienca nadledvičnih žlez je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 5 (0,1 %) bolnikov. Insuficienca nadledvičnih žlez, zaradi katere je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavila pri 0,4 % (19/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

##### *Hipofizitis*

Hipofizitis se je pojavil pri 0,1 % (5/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 6,9 meseca (razpon: od 24 dni do 13,7 meseca). Štirje (< 0,1 %) bolniki so potrebovali kortikosteroide in eden (< 0,1 %) je prenehal z zdravljenjem z atezolizumabom.

Hipofizitis se je pojavil pri 0,8 % (3/393) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab z bevacizumabom, paklitakselom in karboplatinom. Mediani čas do pojava je bil 7,7 meseca (razpon: od 5,0 do 8,8 meseca). Pri dveh bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

Hipofizitis se je pojavil pri 0,4 % (2/473) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom. Mediani čas do pojava je bil 5,2 meseca (razpon: od 5,1 do 5,3 meseca). Pri obeh bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

#### *Sladkorna bolezen*

Sladkorna bolezen se je pojavila pri 0,5 % (26/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 5,4 meseca (razpon: od 3 dni do 29,0 meseca). Zaradi sladkorne bolezni je atezolizumab prenehalo uporabljati < 0,1 % (3/4739) bolnikov.

Sladkorna bolezen se je pojavila pri 2,0 % (10/493) bolnikov s HCC, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom. Mediani čas do pojava je bil 4,4 meseca (razpon: od 1,2 meseca do 8,3 meseca). Zaradi sladkorne bolezni pri nobenem bolniku ni bilo treba ukiniti zdravljenja z atezolizumabom.

#### Imunsko pogojeni meningoencefalitis

Meningoencefalitis se je pojavil pri 0,5 % (22/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 16 dni (razpon: od 1 dneva do 12,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 24 dni (razpon: od 6 dni do 14,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost).

Meningoencefalitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,3 % (12/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab; osem bolnikov (0,2 %) je prenehalo z atezolizumabom.

#### Imunsko pogojene nevropatije

##### *Guillain-Barréjev sindrom in demielinizacijske polinevropatije*

Guillain-Barréjev sindrom in demielinizacijske polinevropatije so se pojavili pri 0,1 % (6/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 4,1 meseca (razpon: od 18 dni do 8,1 meseca). Mediano trajanje je bilo 8,0 meseca (razpon: od 18 dni do 24,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi Guillain-Barréjevega sindroma je zdravljenje z atezolizumabom prenehal 1 bolnik (< 0,1 %). Guillain-Barréjev sindrom, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri < 0,1 % (3/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

##### *Imunsko pogojena pareza obraza*

Pareza obraza se je pojavila pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 29 dni. Trajanje je bilo 1,1 meseca. Zaradi neželenega učinka ni bilo treba uporabiti kortikosteroidov ali prenehati zdravljenja z atezolizumabom.

#### Imunsko pogojeni mielitis

Mielitis se je pojavil pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 3 dni. Zaradi neželenega učinka je bilo treba uporabiti kortikosteroide, ni pa povzročil prenehanja zdravljenja z atezolizumabom.

#### Miastenjski sindrom

Miastenija gravis se je pojavila pri < 0,1 % (1/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Čas do pojava je bil 1,2 meseca.

### Imunsko pogojeni pankreatitis

Pankreatitis, vključno z zvišanjem amilaze in zvišanjem lipaze, se je pojavil pri 0,8 % (37/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 5,5 meseca (razpon: od 1 dneva do 24,8 meseca). Mediano trajanje je bilo 1 mesec (razpon: od 3 dni do 40,4+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi pankreatitisa so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Pankreatitis, zaradi katerega je bilo treba uporabiti kortikosteroide, se je pojavil pri 0,1 % (7/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### Imunsko pogojeni miokarditis

Miokarditis se je pojavil pri < 0,1 % (4/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri enem od teh štirih bolnikov se je pri adjuvantnem zdravljenju NDRP končal s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 3,4 meseca (razpon: od 1,5 do 4,9 meseca). Mediano trajanje je bilo 15 dni (razpon: od 12 dni do 2,8 meseca). Zaradi miokarditisa so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Pri dveh bolnikih (< 0,1 %) je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### Imunsko pogojeni nefritis

Nefritis se je pojavil pri 0,2 % (11/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab. Mediani čas do pojava je bil 5,1 meseca (razpon: od 3 dni do 17,5 meseca). Zaradi nefritisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 5 (0,1 %) bolnikov. Pri petih (0,1 %) bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### Imunsko pogojeni miozitis

Miozitis se je pojavil pri 0,5 % (25/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 3,5 meseca (razpon: od 12 dni do 11,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 3,2 meseca (razpon: od 9 dni do 51,1+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi miozitisa je zdravljenje z atezolizumabom prenehalo 6 (0,1%) bolnikov. Pri 7 (0,1 %) bolnikih je bilo treba uporabiti kortikosteroide.

### Imunsko pogojeni hudi kožni neželeni učinki

Hudi kožni neželeni učinki so se pojavili pri 0,6 % (30/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Pri enem od teh 30 bolnikov so se končali s smrtjo. Mediani čas do pojava je bil 4,8 meseca (razpon: od 3 dni do 15,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 2,4 meseca (razpon: od 1 dneva do 37,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi hudih kožnih neželenih učinkov so zdravljenje z atezolizumabom prenehali 3 (< 0,1%) bolniki. Hudi kožni neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba uporabiti sistemske kortikosteroide, so se pojavili pri 0,2 % (9/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji.

### Imunsko pogojene perikardialne motnje

Perikardialne motnje so se pojavile pri 1,0 % (48/4739) bolnikov, ki so prejeli atezolizumab v monoterapiji. Mediani čas do pojava je bil 1,4 meseca (razpon: od 6 dni do 17,5 meseca). Mediano trajanje je bilo 1,4 meseca (razpon: od 1 dneva do 51,5+ meseca; + označuje krnjeno vrednost). Zaradi perikardialnih motenj so zdravljenje z zdravilom Tecentriq prenehali 3 (< 0,1 %) bolniki. Perikardialne motnje, zaradi katerih je bilo treba uporabiti kortikosteroide, so se pojavile pri 0,1 % (7/4739) bolnikov.

### Imunogenost

#### Subkutana oblika

V študiji IMscin001 je bila pojavnost med zdravljenjem nastalih protiteles proti atezolizumabu s subkutano in intravensko obliko zdravila Tecentriq po mediani 2,8 meseca zdravljenja primerljiva

(19,5 % [43/221] pri bolnikih s subkutano in 13,9 % [15/108] pri bolnikih z intravensko obliko). Pojavnost med zdravljenjem nastalih protiteles proti rHuPH20 je bila pri bolnikih, zdravljenih s subkutano obliko zdravila Tecentriq, 5,4 % (12/224). Klinični pomen nastanka protiteles proti rHuPH20 po zdravljenju z zdravilom Tecentriq raztopina za injiciranje ni znan.

### Intravenska oblika

V več študijah faze II in III so se pri 13,1 % do 54,1 % bolnikov pojavila z zdravljenjem povzročena protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies). Bolniki, pri katerih so se razvila z zdravljenjem povzročena ADA, so imeli v splošnem slabše zdravstveno stanje in stanje bolezni v izhodišču. Ta neravnovesja v zdravstvenem stanju in stanju bolezni v izhodišču imajo lahko moteč vpliv na razlago analiz farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti. Za oceno učinka ADA na učinkovitost so izvedeli eksplorativne analize, s katerimi so uravnotežili neravnovesja v izhodiščnem zdravstvenem stanju in stanju bolezni. Te analize niso izključile morebitnega zmanjšanja učinkovitosti pri bolnikih, pri katerih so se ADA razvila, v primerjavi z bolniki, pri katerih se ADA niso razvila. Mediani čas do nastopa ADA je bil od 3 tednov do 5 tednov.

V zbirkah združenih podatkov bolnikov, zdravljenih z atezolizumabom v monoterapiji (n = 3460) in kombinacijah (n = 2285), so pri populaciji s pozitivnim izvidom testiranja ADA v primerjavi s populacijo z negativnim izvidom testiranja ADA opazili naslednje deleže neželenih učinkov: neželeni učinki 3.-4. stopnje: 46,2 % v primerjavi z 39,4 %, resni neželeni učinki: 39,6 % v primerjavi s 33,0 %, neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja: 8,5 % v primerjavi s 7,8 % (za monoterapijo); neželeni učinki 3.-4. stopnje: 63,9 % v primerjavi s 60,9 %, resni neželeni učinki: 43,9 % v primerjavi s 35,6 %, neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja: 22,8 % v primerjavi z 18,4 % (za kombinacije). Vendar pa razpoložljivi podatki ne omogočajo zanesljivih sklepov o morebitnih vzorcih neželenih učinkov zdravila.

### Pediatrična populacija

Varnost atezolizumaba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana. V kliničnem preskušanju z 69 pediatričnimi bolniki (< 18 let) niso opazili novih varnostnih signalov in varnostni profil je bil primerljiv s tistim pri odraslih.

### Starejši

Med bolniki, starimi  $\geq 65$  let, in mlajšimi bolniki, ki so prejeli monoterapijo z atezolizumabom (intravensko ali subkutano obliko), niso opazili razlik v varnosti. V študiji IMpower150 je bila starost  $\geq 65$  povezana s povečanim tveganjem za pojav neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji z bevacizumabom, karboplatinom in paklitakselom.

Podatkov iz študij IMpower150, IMpower133, IMpower110 in IMscin001 je za bolnike  $\geq 75$  let premalo, da bi lahko navedli zaključke o tej populaciji.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Informacij o prevelikem odmerjanju atezolizumaba ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno nadzorovati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, zaviralci PD-1/PDL-1 (receptor programirane celične smrti 1/ligand 1). Oznaka ATC: L01FF05.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje vsebuje učinkovino atezolizumab, ki zagotavlja terapevtski učinek, in encim rekombinantno humano hialuronidazo (rHuPH20), ki se uporablja za povečanje disperzije in absorpcije drugih koformuliranih snovi pri subkutani uporabi.

#### Mehanizem delovanja

Ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1) je lahko izražen na tumorskih celicah in/ali celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, in lahko pripomore k zavrtju protitumorskega imunskega odziva v mikrookolju tumorja. Vezava PD-L1 na receptorje PD-1 in B7-1 na celicah T in celicah, ki predstavijo antigene, zavre citotoksično dejavnost celic T, proliferacijo celic T in nastajanje citokinov.

Atezolizumab je humanizirano G1-immunoglobulinsko (IgG1) monoklonsko protitelo z inženirsko obdelano domeno Fc, ki se neposredno veže na PD-L1 in povzroči dvojno blokado receptorjev PD-1 in B7-1, odpravi s PD-L1/PD-1 posredovano zavrtje imunskega odziva in reaktivira protitumorski imunski odziv brez indukcije celične citotoksičnosti, odvisne od protiteles. Atezolizumab ne vpliva na interakcijo PD-L2/PD-1 in tako ohrani s PD-L2/PD-1 posredovane zaviralne signale.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Urotelijski karcinom

##### *Intravenska oblika*

*IMvigor211 (GO29294): Randomizirano preskušanje pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki je napredoval med ali po zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, so za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi s kemoterapijo (raziskovalčeva izbira vinflunina, docetaksel ali paklitaksel) izvedli odprto, multicentrično, mednarodno, randomizirano študijo faze III (IMvigor211). V to študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli avtoimunsko bolezen v anamnezi; simptomatske ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih; ki so prejeli živo, oslabljeno cepivo v 28 dneh pred vključitvijo, ki so uporabljali sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocene tumorjev so izvedli vsakih 9 tednov v prvih 54 tednih in nato na vsakih 12 tednov. Tumorske vzorce so ovrednotili prospektivno na izražanje PD-L1 imunskih celic, ki infiltrirajo tumor, in rezultate uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 za spodaj opisano analizo.

Skupno so vključili 931 bolnikov. Bolniki so bili randomizirani (1:1) na prejemanje atezolizumaba ali kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s taksanom), izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (< 5 % v primerjavi z ≥ 5 %), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi z 1-3) in zasevki v jetrih (da v primerjavi z ne). Napovedni dejavniki tveganja so vključevali čas od predhodne kemoterapije < 3 mesece, stanje zmogljivosti po ECOG > 0 in hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab so aplicirali v fiksnem odmerku 1200 mg z intravensko infuzijo na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka atezolizumaba ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca ali do nesprejemljive toksičnosti. Vinflunin so dajali v odmerku 320 mg/m<sup>2</sup> z intravensko

infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Paklitaksel so dajali v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo v 3 urah na 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Docetaksel so dajali v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> z intravensko infuzijo 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Pri vseh zdravljenih bolnikih je bilo mediano trajanje zdravljenja 2,8 meseca za skupino, zdravljeno z atezolizumabom, 2,1 meseca za skupino, zdravljeni z vinfluninom ali paklitakselom, in 1,6 meseca za skupino, zdravljeno z docetakselom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni populacije, vključene v primarno analizo, so bile med zdravljenima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 67 let (razpon: 31 do 88) in 77,1% bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (72,1 %), 53,9 % bolnikov v skupini s kemoterapijo je prejelo vinflunin, 71,4 % bolnikov je imelo vsaj eno slab napovedni dejavnik tveganja in 28,8 % jih je ob začetku zdravljenja imelo zasevke v jetrih. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (45,6 %) ali 1 (54,4 %). Pri 71,1 % bolnikov je bilo mesto primarnega tumorja mehur, 25,4 % bolnikov pa je imelo UC zgornjega trakta. 24,2 % bolnikov je predhodno prejelo le adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje na osnovi platine in jim je bolezen napredovala v 12 mesecih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti za IMvigor211 je celokupno preživetje (OS - overall survival). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti po oceni raziskovalca so delež objektivnega odgovora (ORR - objective response rate), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in trajanje odgovora (DOR - duration of response) po merilih RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1. Primerjave celokupnega preživetja med zdravljeno in kontrolno skupino znotraj populacije IC2/3, IC1/2/3 in ITT (intention-to-treat; z namenom zdraviti, tj. vsi neselekcioniirani bolniki) so testirali z uporabo hierarhičnega postopka s fiksnim zaporedjem glede na stratificiran dvostranski 5-% test log-rang, kot sledi: korak 1) populacija IC2/3; korak 2) populacija IC1/2/3; korak 3) vsi neselekcioniirani bolniki. Rezultati celokupnega preživetja za vsakega od korakov 2 in 3 so lahko formalno testirali glede statistične značilnosti le, če je bil rezultat v prejšnjem koraku statistično značilen.

Mediano spremljanje preživetja je 17 mesecev. Primarna analiza študije IMvigor211 ni dosegla primarnega opazovanega dogodka - celokupnega preživetja. Za atezolizumab niso dokazali statistično značilne dobrobiti za preživetje v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih s predhodno zdravljenim, lokalno napredovalim ali razsejanim UC. Glede na vnaprej določeno hierarhično testiranje so populacijo IC2/3 testirali najprej z razmerjem ogroženosti (RO) za celokupno preživetje 0,87 (95-% IZ: 0,63; 1,21; mediano celokupno preživetje 11,1 meseca za atezolizumab v primerjavi z 10,6 meseca za kemoterapijo). Stratificirana log-rang p-vrednost je bila 0,41, zato se rezultati v tej populaciji ne štejejo kot statistično značilni. Posledično niso mogli izvesti formalnih testov statistične značilnosti za celokupno preživetje v populacijah IC1/2/3 in neselekcioniiranih bolnikov, te rezultate smatramo kot eksplorativne. Ključni rezultati v populaciji neselekcioniiranih bolnikov so povzeti v preglednici 4. Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje v populaciji vseh neselekcioniiranih bolnikov je predstavljena na sliki 1.

V populaciji ITT so izvedli eksplorativno posodobljeno analizo preživetja z medianim spremljanjem preživetja 34 mesecev. Mediano celokupno preživetje je bilo 8,6 meseca (95-% IZ: 7,8; 9,6) v skupini z atezolizumabom in 8,0 meseca (95-% IZ: 7,2; 8,6) v skupini s kemoterapijo z razmerjem ogroženosti 0,82 (95-% IZ: 0,71; 0,94). Skladno s trendom, opaženim pri primarni analizi celokupnega preživetja po 12 mesecih, so v populaciji ITT za skupino z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo opazili številčno višja deleža celokupnega preživetja po 24 in 30 mesecih. Odstotek preživelih bolnikov po 24 mesecih (Kaplan-Meierjeva ocena) je bil v skupini s kemoterapijo 12,7 % in v skupini z atezolizumabom 22,5 %; po 30 mesecih (Kaplan-Meierjeva ocena) je bil v skupini s kemoterapijo 9,8 % in v skupini z atezolizumabom 18,1 %.

**Preglednica 4. Povzetek učinkovitosti pri vseh neselekcioniranih bolnikih (IMvigor211)**

<b>Opazovani dogodek učinkovitosti</b>	<b>atezolizumab (n = 467)</b>	<b>kemoterapija (n = 464)</b>
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>OS*</b>		
Število smrti (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	8,6	8,0
95-% IZ	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificirano <sup>†</sup> razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-mesečno OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<b>Sekundarni in eksplorativni opazovani dogodki</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Število dogodkov (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	2,1	4,0
95-% IZ	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,10 (0,95; 1,26)	
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 462	n = 461
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95-% IZ	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Število popolnih odgovorov (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Število delnih odgovorov (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Število stabilne bolezni (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 62	n = 62
Mediana v mesecih***	21,7	7,4
95-% IZ	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odgovora; ORR = delež objektivnega odgovora; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1

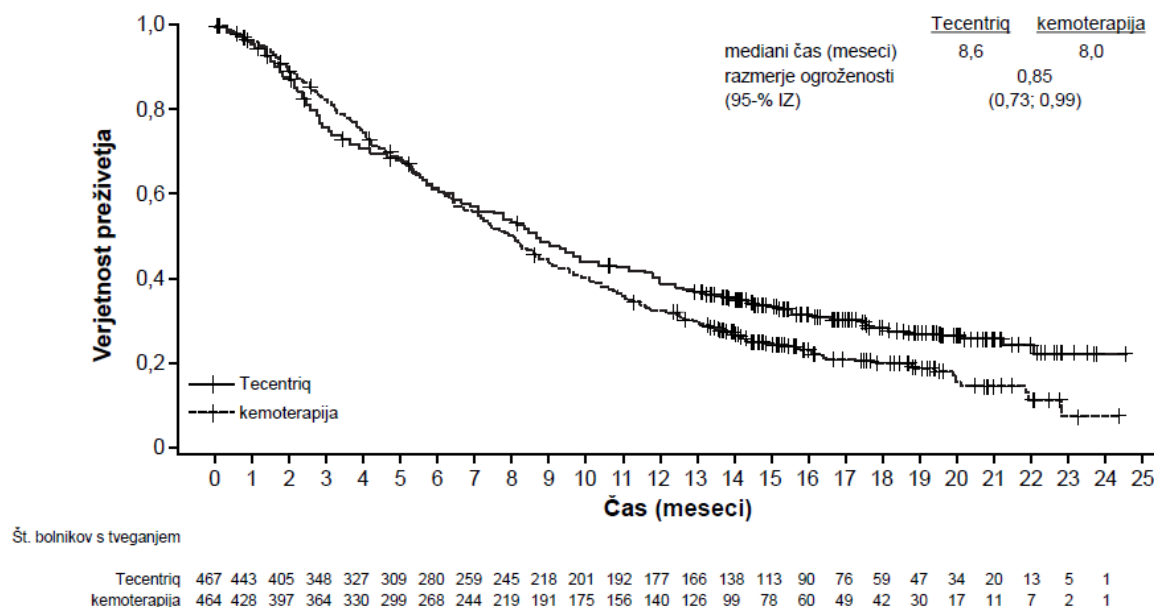
\* Analizo celokupnega preživetja v populaciji neselekcioniranih bolnikov so izvedli na osnovi stratificiranega testa log-rang; rezultat je predviden le za opisne namene ( $p = 0,0378$ ); v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz, p-vrednosti za analizo celokupnega preživetja v populaciji neselekcioniranih bolnikov ne moremo smatrati za statistično značilno.

† Stratificirani glede na kemoterapijo (vinflunin v primerjavi s taksanom), stanje izražanja na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor ( $< 5\%$  v primerjavi z  $\geq 5\%$ ), število napovednih dejavnikov tveganja (0 v primerjavi 1-3) in zasevke v jetrih (da v primerjavi z ne).

\*\* Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

\*\*\* Odgovori so potekali pri 63 % odzivnih bolnikov v skupini z atezolizumabom in pri 21 % odzivnih bolnikov v skupini s kemoterapijo.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Preskušanje z eno skupino pri bolnikih s predhodno nezdravljenim UC, ki za zdravljenje s cisplatinom niso primerni, in pri bolnikih z UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim UC (imenovanim tudi urotelijski rak sečnega mehurja) so izvedli multicentrično mednarodno preskušanje faze II z eno skupino in dvema kohortama (IMvigor210).

Študija je skupaj vključila 438 bolnikov in je imela dve kohorti. V 1. kohorto so bili vključeni še nezdravljeni bolniki z lokalno napredujočim ali razsejanim UC, ki niso bili primerni ali sposobni za kemoterapijo na osnovi platine ali jim je bolezen napredovala najmanj 12 mesecev po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, ki je vsebovala platino. V 2. kohorto so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli vsaj eno shemo kemoterapije na osnovi platine zaradi lokalno napredujočega ali razsejanega UC, ali jim je bolezen napredovala v 12 mesecih po zdravljenju z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo, ki je vsebovala platino.

V 1. kohorto je bilo z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do napredovanja bolezni zdravljenih 119 bolnikov. Mediana starost je bila 73 let. Večina bolnikov je bila moških (81 %), in večina je bila belcev (91 %).

V 1. kohorto je bilo vključenih 45 bolnikov (38 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 0, 50 bolnikov (42 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 1, 24 bolnikov (20 %) s stanjem zmogljivosti po ECOG 2, 35 bolnikov (29 %) brez Bajorinovih dejavnikov tveganja (stanje zmogljivosti po ECOG  $\geq$  2 in visceralne zasevke), 66 bolnikov (56 %) z enim Bajorinovim dejavnikom tveganja in 18 bolnikov (15 %) z dvema Bajorinovima dejavnikoma tveganja, 84 bolnikov (71 %) z okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije [GFR] < 60 ml/min) in 25 bolnikov (21 %) z zasevki v jetrih.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v 1. kohorti je bil potrjen delež objektivnega odgovora, ki ga je ocenila skupina za neodvisni pregled (IRF - independent review facility) na podlagi meril RECIST v1.1.

Primarna analiza je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 15,0 tednov; mediano trajanje spremljanja preživetja je bilo 8,5 meseca pri neselecioniranih bolnikih. Prikazani so bili klinično relevantni deleži objektivnih odgovorov po oceni

IRF v skladu z merili RECIST v1.1, toda v primerjavi z vnaprej opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odgovora primarni opazovani dogodek ni bil statistično značilen. Potrjeni delež objektivnega odgovora s strani IRF po merilih RECIST v1.1 so bili 21,9 % (95-% IZ: 9,3; 40,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 18,8 % (95-% IZ: 10,9; 29,0) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 19,3 % (95-% IZ: 12,7; 27,6) pri neselekcioniranih bolnikih. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki. Celokupno preživetje ni bilo dozorelo; razmerje bolnikov z dogodki je bilo približno 40 %. Mediano celokupno preživetje za vse podskupine bolnikov (izražanje PD-L1  $\geq$  5 % in  $\geq$  1 %) in za neselekcionirane bolnike je bilo 10,6 meseca.

Za 1. kohorto je bila opravljena posodobljena analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 17,2 meseca; povzeta je v preglednici 5. Mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo ne v kateri od podskupin izražanja PD-L1 ne med neselekcioniranimi bolniki.

**Preglednica 5. Povzetek posodobljenih rezultatov učinkovitosti študije (IMvigor210, 1. kohorta)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Izražanje PD-L1 $\geq$ 5 % v IC	Izražanje PD-L1 $\geq$ 1 % v IC	Vsi neselekcionirani
<b>ORR (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Št. bolnikov z odgovorom (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95-% IZ	13,8; 46,8	15; 34,6	15,5; 31,3
Št. popolnih odgovorov (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95-% IZ	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Št. delnih odgovorov (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95-% IZ	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<b>DOR (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 9	n = 19	n = 27
Bolniki z dogodkom (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	NO (11,1; NO)	NO (NO)	NO (14,1; NO)
<b>PFS (po oceni IRF; RECIST v1.1)</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<b>Celokupno preživetje</b>	n = 32	n = 80	n = 119
Bolniki z dogodkom (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meseci) (95-% IZ)	12,3 (6,0; NO)	14,1 (9,2; NO)	15,9 (10,4; NO)
1-letno celokupno preživetje (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IZ = interval zaupanja, DOR = trajanje odgovora, IC = celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, IRF = skupina za neodvisni pregled, NO = ni ocenljivo, ORR = delež objektivnega odgovora, OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

V času končne analize za kohorto 1 je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 96,4 meseca. Mediano celokupno preživetje je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 % (bolniki, vključeni v terapevtsko indikacijo) 12,3 meseca (95-% IZ: 6,0; 49,8).

V 2. kohorti so bili soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti potrjen delež objektivnega odgovora po oceni IRF z uporabo meril RECIST v1.1 in delež objektivnega odgovora po oceni raziskovalca glede na spremenjena merila RECIST (mRECIST). 310 bolnikov so zdravili z atezolizumabom v odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti. Primarna analiza 2. kohorte je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali vsaj 24 tednov. Študija je dosegla soprimarne opazovane dogodke v 2. kohorti in je pokazala statistično značilno boljše deleže objektivnih odgovorov po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 ter po oceni raziskovalcev v skladu z merili

mRECIST v primerjavi z vnaprej opredeljenim 10-odstotnim kontrolnim historičnim deležem odgovora.

Za 2. kohorto je bila opravljena tudi analiza z medianim trajanjem spremljanja preživetja 21,1 meseca. Potrjeni deleži objektivnih odgovorov po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 so bili 28,0 % (95-% IZ: 19,5; 37,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 19,3 % (95-% IZ: 14,2, 25,4) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 15,8 % (95-% IZ: 11,9; 20,4) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Potrjeni deleži celokupnega odgovora po oceni raziskovalca glede na merila mRECIST so bili 29,0 % (95-% IZ: 20,4; 38,9) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 %, 23,7 % (95-% IZ: 18,1; 30,1) pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % in 19,7 % (95-% IZ: 15,4; 24,6) pri vseh neselekcioniranih bolnikih. Delež popolnega odgovora po oceni IRF glede na merila RECIST v1.1 v populaciji vseh neselekcioniranih bolnikov je bil 6,1 % (95-% IZ: 3,7; 9,4). V 2. kohorti mediano trajanje odgovora ni bilo doseženo v nobeni od podskupin izražanja PD-L1 in tudi ne med neselekcioniranimi bolniki, doseženo pa je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $<$  1 % (13,3 meseca, 95-% IZ: 4,2; ni ocenljivo). Pri neselekcioniranih bolnikih je bil delež celokupnega preživetja po 12 mesecih 37 %.

V času končne analize za kohorto 2 je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 46,2 meseca. Mediano celokupno preživetje je bilo pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  5 % 11,9 meseca (95-% IZ: 9,0; 22,8), pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % 9,0 meseca (95-% IZ: 7,1; 11,1) in pri vseh preiskovancih 7,9 meseca (95-% IZ: 6,7; 9,3).

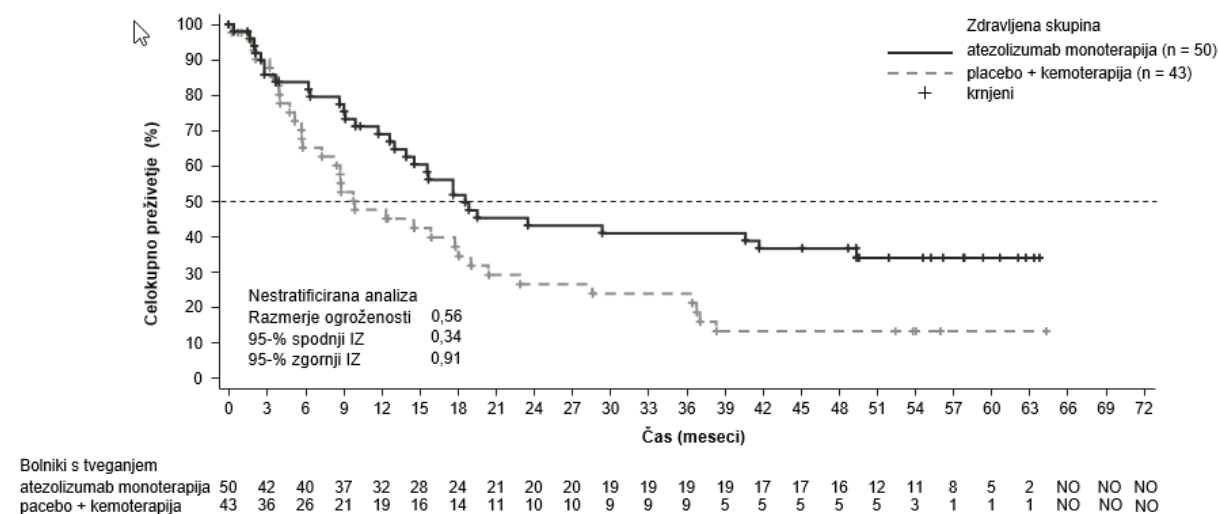
*IMvigor130 (WO30070): Študija faze III atezolizumaba v monoterapiji in kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri bolnikih z nezdravljenim, lokalno napredovalim ali razsejanim UC*

Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim urotelijskim karcinomom, ki za razsejano bolezen predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja, so izvedli multicentrično, randomizirano, s placebom nadzorovano, delno slepo (samo skupini A in C) študijo faze III IMvigor130, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost atezolizumaba in kombinirane kemoterapije na osnovi platine (tj. cisplatina ali karboplatina v kombinaciji z gemcitabinom) (skupina A), atezolizumab v monoterapiji (skupina B, odprti del) in placebo s kombinirano kemoterapijo na osnovi platine (skupina C). Soprimarni izidi učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca v skupini A proti skupini C in celokupno preživetje (OS) v skupini A proti skupini C in nato v skupini B proti skupini C, analizirani na hierarhični način. Celokupno preživetje ni bilo statistično značilno za primerjavo skupine A in skupine C, zato ni bilo mogoče izvesti nadaljnega formalnega testiranja po vnaprej določenem hierarhičnem vrstnem redu testiranja.

V skladu s priporočili neodvisnega Odbora za spremljanje podatkov (iDMC - independent Data Monitoring Committee) po zgodnjem pregledu podatkov o preživetju je bilo vključevanje bolnikov, katerih tumorji so imeli nizko raven izražanja PD-L1 (manj kot 5 % PD-L1-pozitivno obarvanih imunskih celic z imunohistokemično metodo z uporabo preizkusa VENTANA PD-L1 [SP142]), v skupino, ki je prejela monoterapijo z atezolizumabom, ustavljeno po ugotovljenem krajšem celokupnem preživetju za to podskupino ob nenačrtovani zgodnji analizi, vendar se je to zgodilo, ko je bila velika večina bolnikov že vključena.

Od 719 bolnikov, vključenih v skupino z monoterapijo z atezolizumabom (n = 360) in samo s kemoterapijo (n = 359), jih 50 iz skupine z monoterapijo z atezolizumabom oziroma 43 iz skupine s kemoterapijo po Galskyjevih merilih ni bilo primernih za cisplatin in so imeli tumorje z visokim izražanjem PD-L1 ( $\geq$  5% imunskih celic, obarvanih pozitivno na PD-L1 z imunohistokemično metodo z uporabo preizkusa VENTANA PD-L1 [SP142]). V eksplorativni analizi v tej podskupini bolnikov je bilo nestratificirano RO za OS 0,56 (95-% IZ: 0,34; 0,91). Mediano OS je bilo 18,6 meseca (95-% IZ: 14,0; 49,4) v skupini z monoterapijo z atezolizumabom v primerjavi z 10,0 meseca (95-% IZ: 7,4; 18,1) v skupini s samo kemoterapijo (glejte sliko 2).

**Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki niso bili primerni za cisplatin in so imeli tumorje z visokim izražanjem PD-L1 (skupina B v primerjavi s skupino C)**



### Nedrobnocelični rak pljuč

#### Adjuvantno zdravljenje zgodnjega stadija NDRP

##### *Intravenska oblika*

*IMpower010 (GO29527): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih s kirurško odstranjenim NDRP po kemoterapiji s cisplatinom*

Odprto, multicentrično, randomizirano študijo faze III GO29527 (IMpower010) so izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z NDRP v stadiju IB (tumorji  $\geq 4$  cm) – IIIA (po sistemu določanja stadijev Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. izdaja).

Naslednja merila za izbiro opredeljujejo bolnike z velikim tveganjem za ponovitev, ki so zajeti v terapevtsko indikacijo in odražajo populacijo bolnikov z boleznijo v stadijih II-IIIa na podlagi 7. izdaje sistema za določanje stadijev:

tumor velikosti  $\geq 5$  cm; ali tumorji katere koli velikosti ob hkratnem statusu N1 ali N2; ali tumorji, ki vraščajo v strukture prsnega koša (neposredno vraščajo v parietalno pleuro, prsno steno, diafragma, frenični živec, mediastinalno pleuro, parietalni perikard, mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino); ali tumorji, ki zajemajo glavni bronh  $< 2$  cm distalno od karine, a brez zajetosti karine; ali tumorji, povezani z atelektazo ali obstruktivnim pnevmonitisom celotnih pljuč; ali tumorji z ločenimi vozlički v istem lobusu ali drugem ipsilateralnem lobusu kot primarni.

Študija ni zajela bolnikov s statusom N2 in tumorji, ki so vraščali v mediastinum, srce, velike žile, sapnik, rekurentni laringealni živec, požiralnik, telo vretenc, karino ali z ločenimi vozlički v drugem ipsilateralnem lobusu.

Skupno 1280 vključenih bolnikov je imelo opravljeno popolno resekcijo tumorja in so bili primerni za prejetje do 4 ciklov kemoterapije na osnovi cisplatina. Sheme kemoterapije na osnovi cisplatina so opisane v preglednici 6.

## Preglednica 6. Sheme adjuvantne kemoterapije (IMpower010)

<b>Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina:</b> cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla z eno od naslednjih terapevtskih shem	vinorelbin 30 mg/m <sup>2</sup> intravensko, 1. in 8. dan
	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan
	gemcitabin 1250 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. in 8. dan
	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> intravensko 1. dan (neploščatocelični)

Po dokončani kemoterapiji na osnovi cisplatina (do štirje cikli) je bilo 1005 bolnikov v razmerju 1:1 randomiziranih v skupino, ki je prejela atezolizumab (skupina A), ali v skupino, ki je prejela najboljšo podporno oskrbo (skupina B). Atezolizumab je bil uporabljen v stalnem odmerku 1200 mg v obliki intravenske infuzije na 3 tedne 16 ciklov, razen v primeru ponovitve bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na spol, stadij bolezni, histologijo in izražanje PD-L1.

Bolniki so bili izključeni, če so imeli v anamnezi avtoimunska bolezen, če so v 28 dneh pred randomizacijo prejeli živo oslABLJENO cepivo, če so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli sistemska imunostimulacijska zdravila ali v 2 tednih pred randomizacijo sistemska imunosupresivna zdravila. Ocenjevanje tumorja so opravili na začetku randomizacijske faze in na 4 mesece v prvem letu po 1. dnevu 1. cikla, potem na 6 mesecev do petega leta ter nato vsako leto.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama v populaciji ITT dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 62 let (razpon: od 26 do 84 let), 67 % je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (73 %), 24 % pa Azijcev. Večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (78 %), izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG pa je bilo 0 (55 %) ali 1 (44 %). V celoti je imelo 12 % bolnikov bolezni v stadiju IB, 47 % v stadiju II in 41 % v stadiju IIIA. Delež bolnikov, katerih tumorji so izražali (s preizkusom VENTANA PD-L1 (SP263) določeno) PD-L1 na  $\geq 1$  % TC, je bil 55 %, na  $\geq 50$  % TC pa 26 %.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez bolezni (DFS - disease-free survival) po oceni raziskovalca. DFS je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva pojava česa od naslednjega: prve dokumentirane ponovitve bolezni, novega primarnega NDRP ali smrti zaradi kateregakoli vzroka, kar od tega se je zgodilo najprej. Primarni cilj učinkovitosti je bila ocena DFS v populaciji bolnikov s PD-L1 na  $\geq 1$  % TC in stadijem II-IIIa. Ključna sekundarna cilja učinkovitosti sta bila DFS v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa in PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ter celokupno preživetje (OS) v populaciji ITT.

V času vmesne analize DFS je študija dosegla svoj primarni opazovani dogodek. Mediani čas spremljanja je bil približno 32 mesecev. V analizi bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK (n = 209) so v skupini z atezolizumabom ugotovili klinično pomembno izboljšanje DFS v primerjavi s skupino z najboljšo podporno oskrbo (preglednica 7). Podatki o OS v času vmesne analize DFS še niso bili dozoreli; v celoti je bilo približno 16,3 % evidentiranih smrti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK. Eksplorativna analiza OS je pokazala trend v korist atezolizumaba v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo; stratificirano RO v tej populaciji bolnikov je bilo 0,39 (95-% IZ: 0,18; 0,82).

Ključni rezultati učinkovitosti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50$  % TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK so povzeti v preglednici 7. Kaplan-Meierjeva krivulja DFS je prikazana na sliki 3.

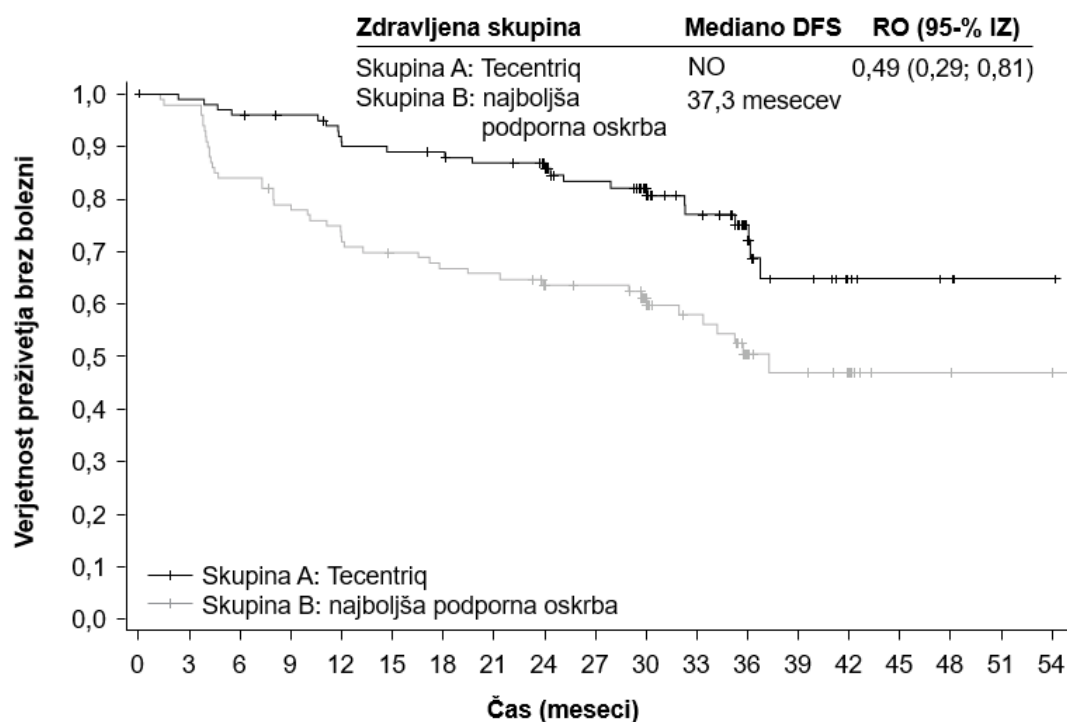


**Preglednica 7. Povzetek učinkovitosti v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK (IMpower010)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (najboljša podporna oskrba)
<i>DFS po oceni raziskovalca</i>	n = 106	n = 103
Št. dogodkov (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Mediano trajanje DFS (mesece)	NO	37,3
95-% IZ	NO; NO	30,1; NO
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,49 (0,29; 0,81)	
3-letni delež DFS (%)	75,1	50,4

DFS = preživetje brez bolezni, IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo.

**Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez bolezni v populaciji bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK (IMpower010)**



**Število bolnikov s tveganjem**

Skupina A: Tecentriq	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5	4	1	1
Skupina B: najboljša podporna oskrba	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3	3	2	2

Izboljšanje DFS, opaženo v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino z najboljšo podporno oskrbo, se je dosledno izkazalo v večini vnaprej opredeljenih podskupin populacije bolnikov z boleznijo v stadiju II-IIIa s PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC in brez mutacij EGFR ali preureditev ALK, vključno z bolniki z neploščatoceličnim NDRP (nestratificirano RO 0,35, 95-% IZ: 0,18; 0,69; mediano DFS NO v primerjavi s 35,7 meseca) in ploščatoceličnim NDRP (nestratificirano RO 0,60, 95-% IZ: 0,29; 1,26; mediano DFS 36,7 meseca v primerjavi z NO).

## Prva linija zdravljenja razsejanega NDRP

### *Intravenska oblika*

*IMpower150 (GO29436): Randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo, v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom (z bevacizumabom ali brez njega)*

Multicentrična, mednarodna, randomizirana študija faze III z odprtim načrtom zdravljenja IMpower150 je bila izvedena z namenom ugotavljanja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji s paklitakselom in karboplatinom (z bevacizumabom ali brez njega) pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki še niso prejeli kemoterapije.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli v anamnezi avtoimunske bolezni; ki so prejeli živo, oslabilno cepivo v 28 dneh pred randomizacijo; ki so uporabljali sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred randomizacijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo; ki so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju; ali ki so imeli jasno vraščanje v velike žile prsnega koša ali jasno kavitacijo pljučnih lezij, prikazano s slikanjem. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Tumorske vzorce so ovrednotili glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah (TC) in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (IC); te rezultate so uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 za spodaj opisano analizo.

Skupno sta bila vključena 1202 bolnika, ki so jih v razmerju 1:1:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 8. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, prisotnosti zasevkov v jetrih in izražanju PD-L1 na TC in IC.

### **Preglednica 8. Shema intravenskega zdravljenja (IMpower150)**

<b>Shema zdravljenja</b>	<b>Uvodno zdravljenje (štiri ali šest 21-dnevnih ciklov)</b>	<b>Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)</b>
A	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg)
B	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	atezolizumab <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase)
C	bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)	bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg telesne mase)

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Zaradi na splošno večjega deleža hematoloških toksičnih učinkov pri bolnikih iz azijskih držav kot pri bolnikih iz neazijskih držav je bil začetni odmerek paklitaksel za bolnike azijske rase/etnične pripadnosti 175 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> Paklitaksel in karboplatin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, napredovanja bolezn ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

<sup>d</sup> Bevacizumab so uporabljali do napredovanja bolezn ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 63 let (razpon: od 31 do 90 let) in 60 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (82 %). Približno 10 % bolnikov je imelo znano mutacijo EGFR, 4 % jih je imelo znano preureditev ALK, 14 % jih je imelo izhodiščno zasevke v jetrih in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (80 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (43 %) ali 1 (57 %). 51 % tumorjev bolnikov je izražalo PD-L1 na  $\geq 1$  % TC ali  $\geq 1$  % IC in 49 % tumorjev bolnikov je izražalo PD-L1 na  $< 1$  % TC in  $< 1$  % IC.

Ob času končne analize preživetja brez napredovanja bolezn (PFS) je mediano spremljanje bolnikov trajalo 15,3 meseca. V populaciji z namenom zdraviti (ITT - intention-to-treat), vključno z bolniki z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK, ki so morali biti predhodno zdravljeni z

zaviralci tirozin kinaze, je bilo ugotovljeno klinično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini B v primerjavi s skupino C (RO 0,61, 95-% IZ: 0,52, 0,72; mediano preživetje brez napredovanja bolezni 8,3 meseca v primerjavi s 6,8 meseca).

Ob času vmesne analize celokupnega preživetja (OS) je mediano spremljanje bolnikov trajalo 19,7 meseca. Ključni rezultati te analize kot tudi posodobljene analize PFS v populaciji ITT so povzeti v preglednicah 9 in 10. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT je prikazana na sliki 4. Slika 5 povzema rezultate celokupnega preživetja v populaciji ITT in podskupinah PD-L1. Posodobljeni rezultati PFS so prav tako prikazani na slikah 6 in 7.

**Preglednica 9. Povzetek posodobljenih podatkov o učinkovitosti v populaciji ITT (IMpower150)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina C (bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
<b>Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti<sup>#</sup></b>			
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
Število dogodkov (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,7	8,4	6,8
95-% IZ	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡^</sup> (95-% IZ)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,2194	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	24	38	20
<b>Vmesne analize OS*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
Število smrti (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	19,5	19,8	14,9
95-% IZ	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡^</sup> (95-% IZ)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,0983	0,006	
6-mesečno OS (%)	84	85	81
12-mesečno OS (%)	66	68	61
<b>Najboljši celokupni odgovor<sup>*3</sup> po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 401	n = 397	n = 393
Število odzivnih bolnikov (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95-% IZ	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Število popolnih odgovorov (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Število delnih odgovorov (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
<b>DOR* po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana v mesecih	8,3	11,5	6,0
95-% IZ	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

<sup>#</sup> Primarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila PFS in OS; analizirana sta bila v populaciji ITT-divji-tip, t.j. brez bolnikov z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK.

<sup>1</sup> na osnovi stratificiranega testa log-rang

<sup>2</sup> za informativne namene; v populaciji ITT primerjave med skupino B in skupino C kot tudi med skupino A in skupino C še niso formalno preskusili v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz

<sup>3</sup> najboljši celokupni odgovor za popolni odgovor in delni odgovor

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol, prisotnost zasevkov v jetrih in tumorsko izražanje PD-L1 na TC in IC

<sup>^</sup> skupina C je primerjalna skupina za vsa razmerja ogroženosti

\* posodobljena analiza PFS in vmesna analiza OS na klinični presečni datum 22. januar 2018

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival); RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

IZ = interval zaupanja; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje.

**Preglednica 10. Povzetek posodobljenih podatkov o učinkovitosti za skupino A v primerjavi s skupino B v populaciji ITT (IMpower150)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Skupina B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 402	n = 400
Število dogodkov (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,7	8,4
95-% IZ	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> ^ (95-% IZ)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-vrednost <sup>1,2</sup>	< 0,0001	
<b>Vmesna analiza OS*</b>	n = 402	n = 400
Število smrti (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	19,5	19,8
95-% IZ	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> ^ (95-% IZ)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-vrednost <sup>1,2</sup>	0,3000	

<sup>1</sup> na osnovi stratificiranega testa log-rang

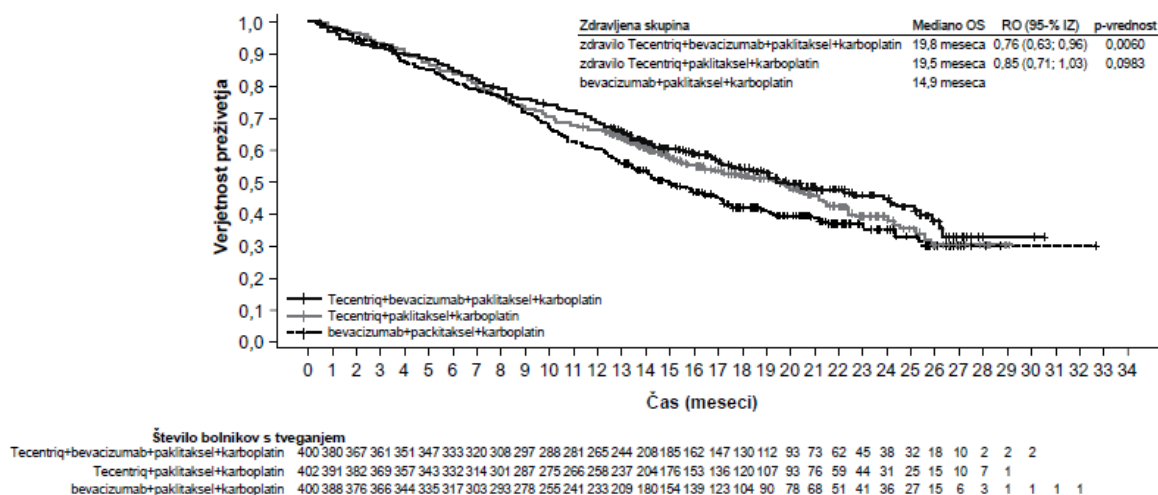
<sup>2</sup> za informativne namene; v populaciji ITT primerjavi med skupino A in skupino B nista bili vključeni v predhodno določeno hierarhijo analiz

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol, prisotnost zasevkov v jetrih in tumorsko izražanje PD-L1 na TC in IC

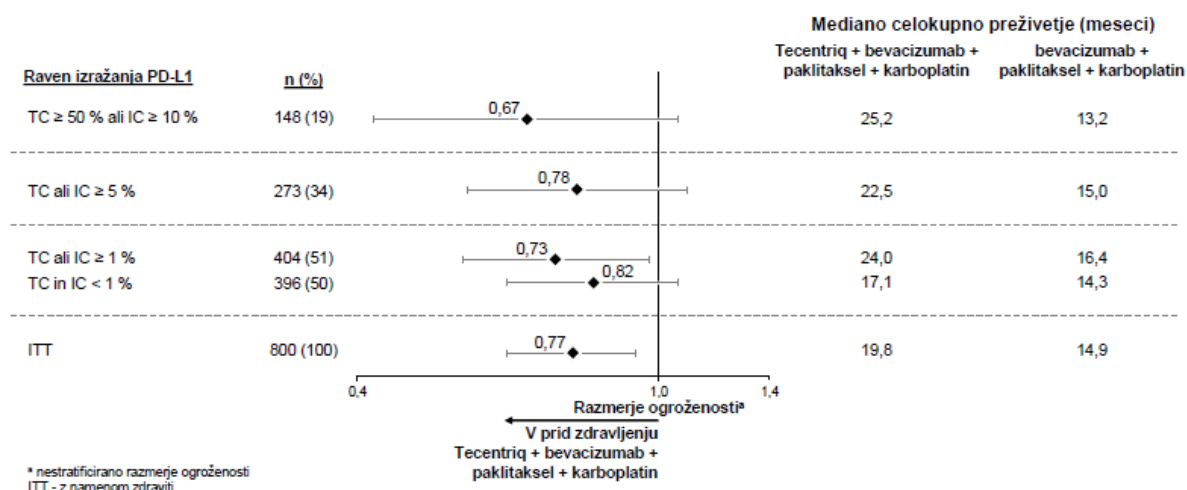
\* Posodobljena analiza PFS in vmesna analiza OS na klinični presečni datum 22. januar 2018

^ Skupina A je primerjalna skupina za vsa razmerja ogroženosti

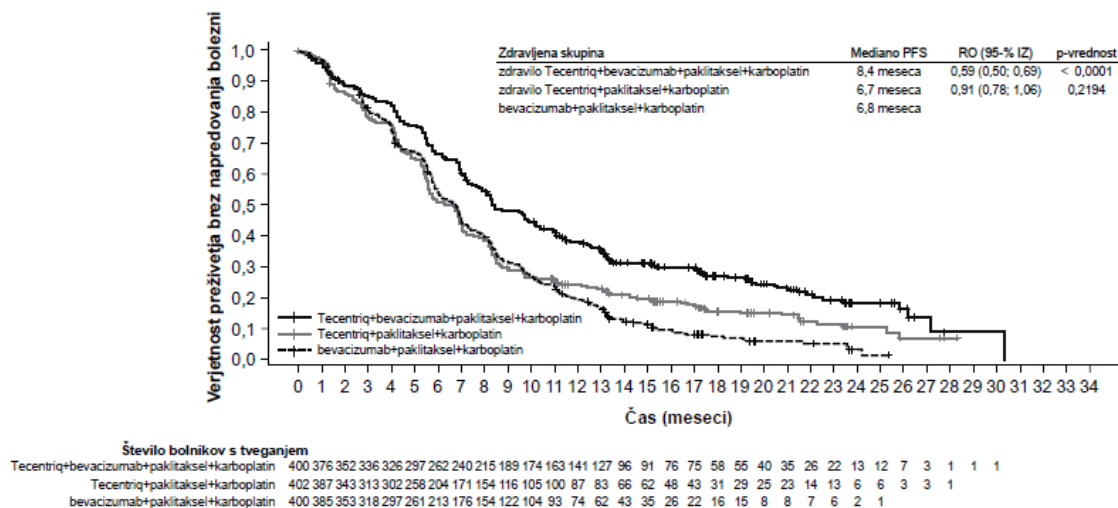
**Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT (IMpower150)**



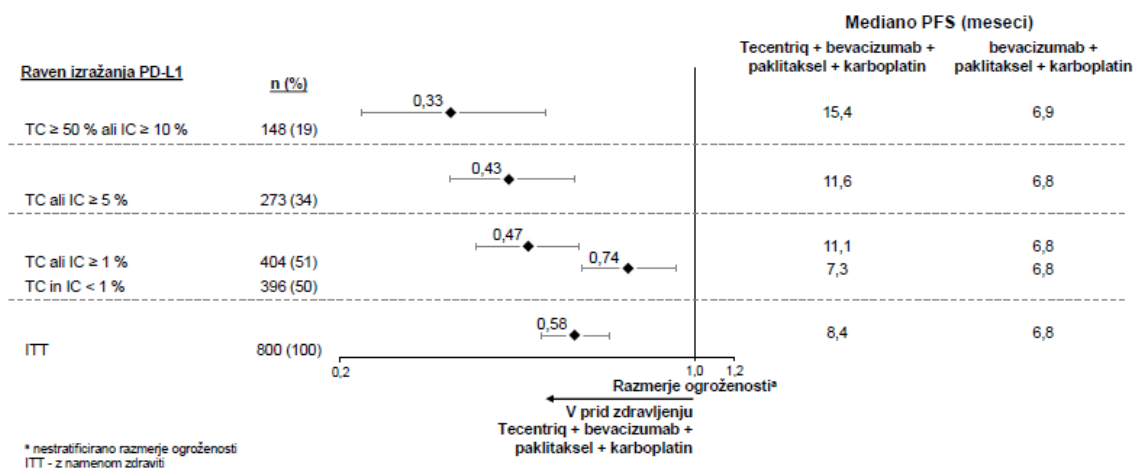
**Slika 5: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 v populaciji ITT, skupina B glede na skupino C (IMpower150)**



**Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji ITT (IMpower150)**



**Slika 7: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni glede na izražanje PD-L1 v populaciji ITT, skupina B glede na skupino C (IMpower150)**



V skupini B so v primerjavi s skupino C vnaprej določene analize podskupin ob času vmesne analize celokupnega preživetja (OS) pokazale izboljšanje OS pri bolnikih z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK (razmerje ogroženosti [RO] 0,54; 95-% IZ: 0,29; 1,03; mediano OS ni bilo doseženo v primerjavi s 17,5 meseca) in zasevki v jetrih (RO 0,52; 95-% IZ: 0,33; 0,82; mediano OS 13,3 v primerjavi z 9,4 meseca). Prav tako je bilo ugotovljeno izboljšanje PFS pri bolnikih z dokazanimi mutacijami EGFR ali preureditvami ALK (RO 0,55; 95-% IZ: 0,35; 0,87; mediano PFS 10,0 v primerjavi s 6,1 meseca) in zasevki v jetrih (RO 0,41; 95-% IZ: 0,26; 0,62; mediano PFS 8,2 v primerjavi s 5,4 meseca). Rezultati OS so bili podobni pri bolnikih, starih < 65 let, in pri bolnikih, starih ≥ 65 let. Za bolnike, stare ≥ 75 let, je podatkov premalo, da bi navedli zaključke o tej populaciji. Za vse analize podskupin formalno statistično testiranje ni bilo načrtovano.

*IMpower130 (GO29537): randomizirano preskušanje faze III atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo*

Randomizirano študijo faze III z odprtim načrtom zdravljenja GO29537 (IMpower130) so izvedli z namenom ugotavljanja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom in karboplatinom pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Bolniki z mutacijami EGFR ali preureditvami ALK so morali biti predhodno zdravljeni z zaviralci tirozin kinaze.

Stadij je bil pri bolnikih določen v skladu s 7. izdajo AJCC (American Joint Committee on Cancer). V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 28 dneh pred randomizacijo cepljeni z živim oslabiljenim cepivom, so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli imunostimulacijska sredstva, so v 2 tednih pred randomizacijo prejeli sistemsko imunosupresivna zdravila, ali so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju. Bolniki, predhodno zdravljeni z agonisti CD137 ali zaviralci imunskih kontrolnih točk (zdravili proti PD-1 in terapevtskimi protitelesi proti PD-L1), niso bili primerni za vključitev. Vključeni pa so bili lahko bolniki, ki so predhodno prejeli zdravila proti CTLA-4, če so zadnji odmerek takšnega zdravila prejeli vsaj 6 tednov pred randomizacijo in v anamnezi niso imeli hudih imunsko pogojenih neželenih dogodkov (stopnje 3. oz. 4. po NCI CTCAE) takšnega zdravljenja. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Vzorce tumorjev so ocenjevali glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah (TC) in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor (IC); te rezultate so uporabili za določitev podskupin izražanja PD-L1 v analizi, ki je opisana v nadaljevanju.

Bolnike, vključno s tistimi, ki so imeli mutacije EGFR ali preureditve ALK, so vključili in jih v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 11. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, prisotnosti zasevkov v jetrih in izražanju PD-L1 na TC in IC. Bolniki, ki so prejeli terapevtsko shemo B, so lahko po napredovanju bolezni navzkrižno prešli na prejetje monoterapije z atezolizumabom.

### **Preglednica 11. Shemi intravenskega zdravljenja (IMpower130)**

<b>Shema zdravljenja</b>	<b>Uvodno zdravljenje (štiri ali šest 21-dnevni ciklov)</b>	<b>Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)</b>
A	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup> + nab-paklitaksel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup>
B	nab-paklitaksel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + karboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>	najboljša podporna oskrba ali pemetreksed

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Nab-paklitaksel so uporabljali na 1., 8. in 15. dan vsakega cikla.

<sup>c</sup> Nab-paklitaksel in karboplatin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni v študijski populaciji, opredeljeni kot populacija ITT-divji tip (n = 679), so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 18 do 86 let). Večina bolnikov je bila moških (59 %) in belcev (90 %). Štirinajst celih sedem odstotka (14,7 %) bolnikov je imelo izhodiščno zasevke v jetrih in večina bolnikov je bila sedanjih ali nekdanjih kadilcev (90 %). Večina bolnikov je imela izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 1 (59 %) in izražanje PD-L1 < 1 % (približno 52 %). Od 107 bolnikov v skupini B, ki so po uvodnem zdravljenju dosegli odziv stabilne bolezni, delnega odgovora ali popolnega odgovora, jih je 40 nadaljevalo vzdrževalno zdravljenje zamenjano s pemetreksedom.

Primarna analiza je bila izvedena pri vseh bolnikih, a z izključitvijo tistih, ki so imeli mutacije EGFR ali preureditve ALK; to je bilo opredeljeno kot populacija ITT-divji tip (n = 679). Mediani čas spremljanja preživetja bolnikov je bil 18,6 meseca; celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni sta bila boljša z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom kakor s primerjavo. Ključni rezultati so povzeti v preglednici 12; Kaplan-Meierjevi krivulji OS in PFS sta prikazani na slikah 8 in 10. Eksplorativni rezultati OS in PFS glede na izražanje PD-L1 so povzeti na slikah 9 in 11. Pri bolnikih z zasevki v jetrih niso ugotovili izboljšanja PFS in OS z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom v primerjavi z nab-paklitakselom in karboplatinom (RO 0,93, 95-% IZ: 0,59; 1,47 za PFS in RO 1,04, 95-% IZ: 0,63; 1,72 za OS).

Devetinpetdeset odstotkov (59 %) bolnikov v skupini z nab-paklitakselom in karboplatinom je po napredovanju bolezni prejelo katero koli imunoterapijo za zdravljenje raka (to vključuje navzkrižni prehod na zdravljenje z atezolizumabom (41 % vseh bolnikov)); v primerjavi s skupino z atezolizumabom, nab-paklitakselom in karboplatinom, kjer je bilo takšnih bolnikov 7,3 %.

V eksplorativni analizi z daljšim spremljanjem (mediana: 24,1 meseca) je bilo mediano OS v obeh skupinah glede na primarno analizo nespremenjeno; RO je bilo 0,82 (95-% IZ: 0,67; 1,01).

**Preglednica 12. Povzetek učinkovitosti iz študije IMpower130 v primarni analizi (populacija ITT-divji tip)**

<b>Opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>Skupina A atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin</b>	<b>Skupina B nab-paklitaksel + karboplatin</b>
<b>Soprimarni dogodki učinkovitosti</b>		
<b>OS</b>	n = 451	n = 228
Število smrti (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	18,6	13,9
95-% IZ	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vrednost	0,033	
12-mesečno OS (%)	63	56
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 451	n = 228
Število dogodkov (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,0	5,5
95-% IZ	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-vrednost	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	29%	14%
<b>Drugi dogodki učinkovitosti</b>		
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>		
	n = 447	n = 226
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95-% IZ	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Število popolnih odgovorov (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Število delnih odgovorov (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
<b>Potrjeno DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)<sup>^</sup></b>		
	n = 220	n = 72
Mediana v mesecih	8,4	6,1
95-% IZ	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

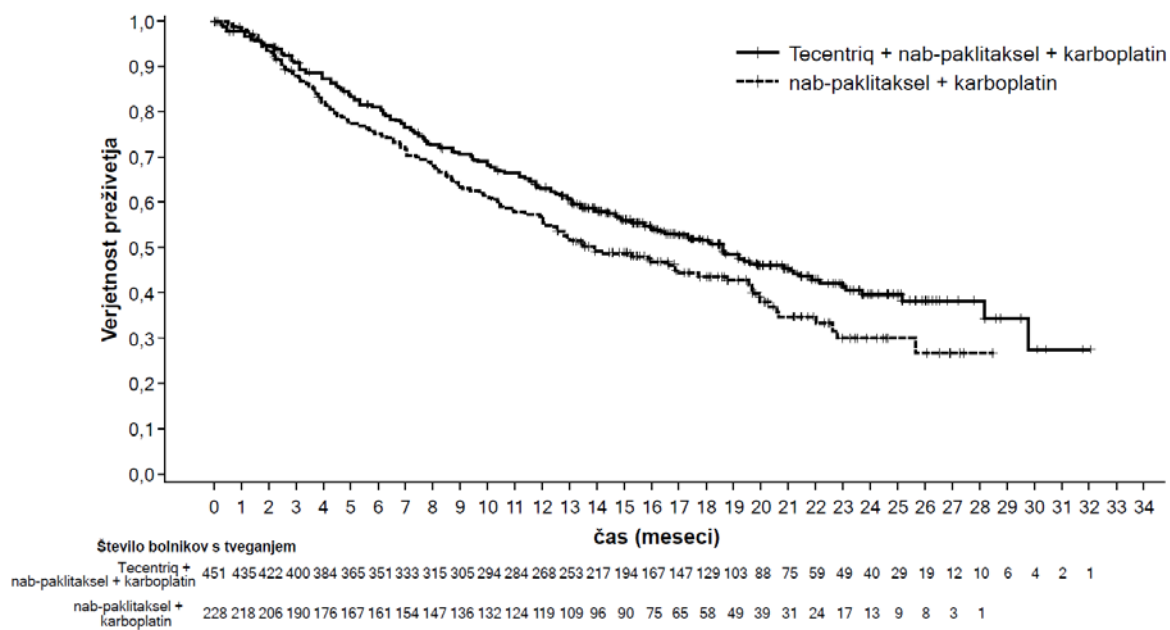
<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol in izražanje PD-L1 na TC in IC

<sup>^</sup> potrjena ORR in DOR sta eksplorativna opazovana dogodka

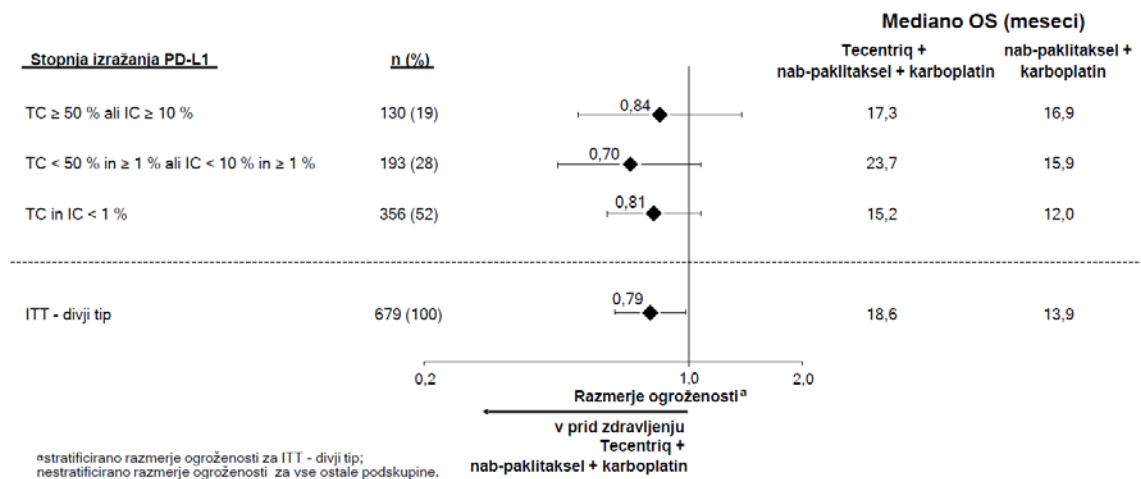
PFS (progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 = merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = delež objektivnega odgovora; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje.



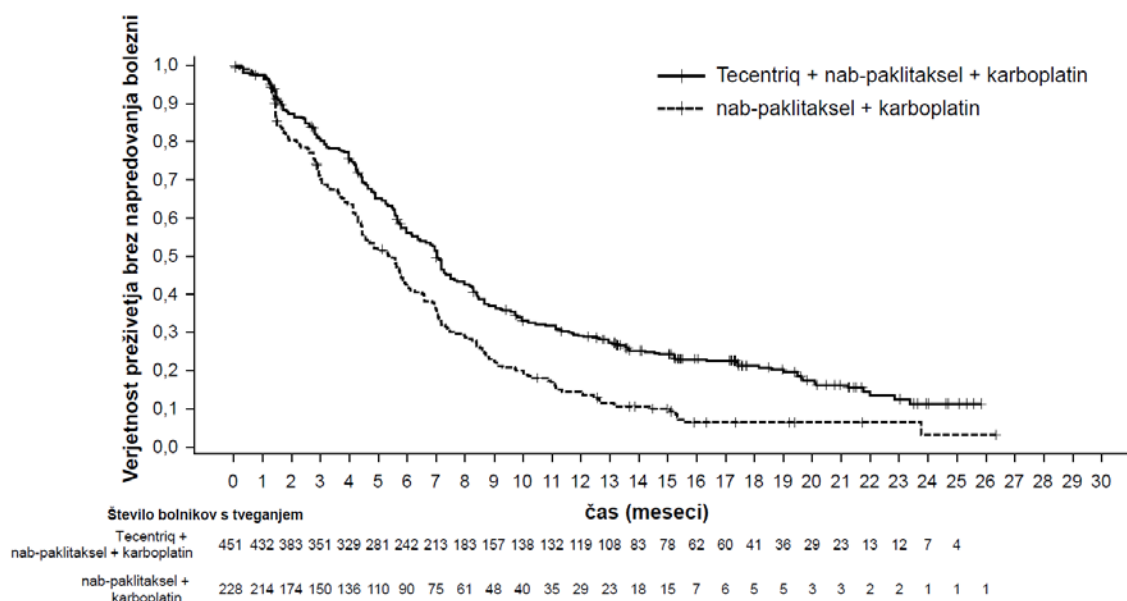
**Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMpower130)**



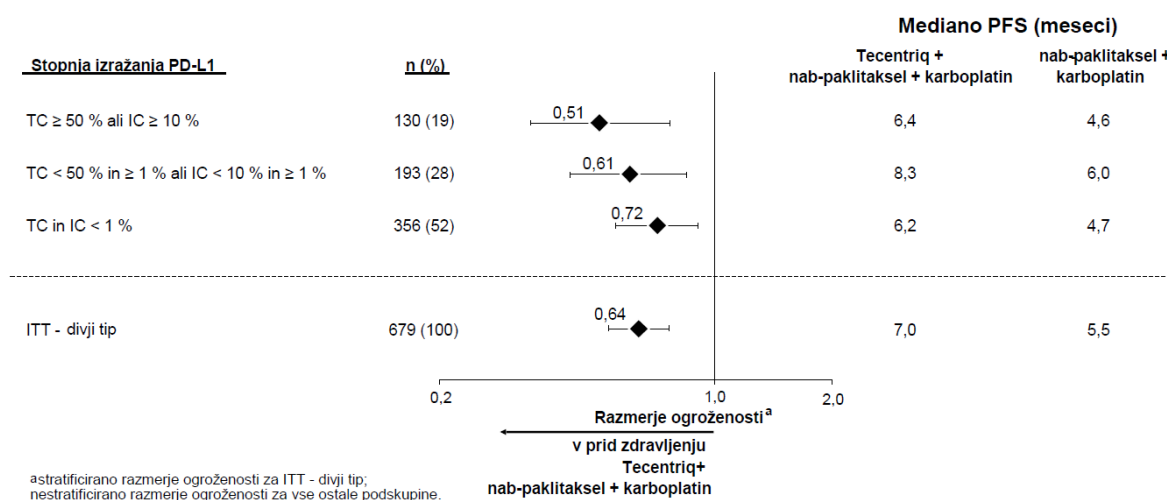
**Slika 9: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 (IMpower130)**



**Slika 10: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (IMpower130)**



**Slika 11: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni glede na izražanje PD-L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z razsejanim NDRP, ki še niso prejeli kemoterapije*

Odprto, multicentrično, randomizirano študijo faze III IMpower110 so izvedli za ugotavljanje učinkovitosti in varnosti atezolizumaba pri bolnikih z razsejanim NDRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije. Bolniki so imeli izražanje PD-L1 na ≥ 1 % TC (barvanje PD-L1, prisotno na ≥ 1 % tumorskih celic) ali na ≥ 1 % IC (barvanje PD-L1, prisotno na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor in prekrivajo ≥ 1 % predela tumorja); uporabljen je bil preizkus VENTANA PD-L1 (SP142).

Skupno je bilo randomiziranih 572 bolnikov v razmerju 1:1 ali na prejetje atezolizumaba (skupina A) ali kemoterapije (skupina B). Atezolizumab so uporabljali v fiksnem odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca ali do nesprejemljive toksičnosti. Sheme kemoterapije so opisane v preglednici 13. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, stanju zmogljivosti po ECOG, histologiji in tumorskem izražanju PD-L1 na TC in IC.

### Preglednica 13. Sheme intravenskega zdravljenja s kemoterapijo (IMpower110)

Shema zdravljenja	Uvodno zdravljenje (štirje ali šest 21-dnevnih ciklov)	Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)
B (neploščatocelični)	cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) ALI karboplatin <sup>a</sup> (AUC 6) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )	pemetreksed <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )
B (ploščatocelični)	cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemcitabin <sup>a,c</sup> (1250 mg/m <sup>2</sup> ) ALI karboplatin <sup>a</sup> (AUC 5) + gemcitabin <sup>a,c</sup> (1000 mg/m <sup>2</sup> )	najboljša podporna oskrba <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Cisplatin, karboplatin, pemetreksed in gemcitabin so uporabljali do dokončanja 4 ali 6 ciklov, do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

<sup>b</sup> Pemetreksed so uporabljali kot vzdrževalno zdravljenje na 21 dni do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

<sup>c</sup> Gemcitabin so uporabljali 1. in 8. dan vsakega cikla.

<sup>d</sup> Navzkrižni prehod iz kontrolne skupine (kemoterapija na osnovi platine) v skupino z atezolizumabom (skupina A) ni bil dovoljen.

Iz študije so bili izključeni bolniki, ki so imeli anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 28 dneh pred randomizacijo cepljeni z živim oslABLjenim cepivom, so v 4 tednih pred randomizacijo prejeli sistemska imunostimulacijska sredstva ali v 2 tednih pred randomizacijo sistemska imunosupresivna zdravila oz. so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju. Ocenjevanje odgovora tumorja so prvih 48 tednov izvajali vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla, nato pa vsakih 9 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih z izražanjem PD-L1 na  $\geq 1$  % TC ali na  $\geq 1$  % IC, ki niso imeli mutacij EGFR ali preureditev ALK (n = 554), so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64,5 let (razpon: od 30 do 87 let), 70 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (84 %) in Azijcev (14 %). Večina bolnikov je bila trenutnih ali bivših kadilcev (87 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (36 % bolnikov) ali 1 (64 % bolnikov). 69 % bolnikov je imelo neploščatocelični tip in 31 % ploščatocelični tip NDRP. Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 (PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC), ki niso imeli mutacij EGFR ali preureditev ALK (n = 205), so bile na splošno reprezentativne za širšo populacijo študije in so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek je bilo OS. Vmesna analiza OS je pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 (izključujoč tiste z mutacijami EGFR ali preureditvami ALK) (n = 205) pokazala statistično značilno boljše OS pri bolnikih, randomiziranih v skupino z atezolizumabom (skupina A), kot pri bolnikih v skupini s kemoterapijo (skupina B) (RO 0,59; 95-% IZ: 0,40; 0,89; mediano OS 20,2 meseca v primerjavi s 13,1 meseca) z dvostransko vrednostjo p 0,0106. Mediani čas spremljanja preživetja pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 je bil 15,7 meseca.

V eksplorativni analizi OS z daljšim spremljanjem (mediana: 31,3 meseca) je bilo pri teh bolnikih mediano OS v skupini z atezolizumabom nespremenjeno glede na primarno vmesno analizo OS (20,2 meseca), v skupini s kemoterapijo pa je bilo 14,7 meseca (RO 0,76; 95-% IZ: 0,54; 1,09). Ključni rezultati eksplorativne analize so povzeti v preglednici 14. Kaplan-Meierjeve krivulje za OS in PFS pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 so prikazane na slikah 12 in 13. Delež smrti je bil v prvih 2,5 mesecih večji v skupini z atezolizumabom (16/107; 15,0 %) kot v skupini s kemoterapijo (10/98; 10,2 %). Posebnih dejavnikov, povezanih z zgodnjimi smrtmi, niso ugotovili.

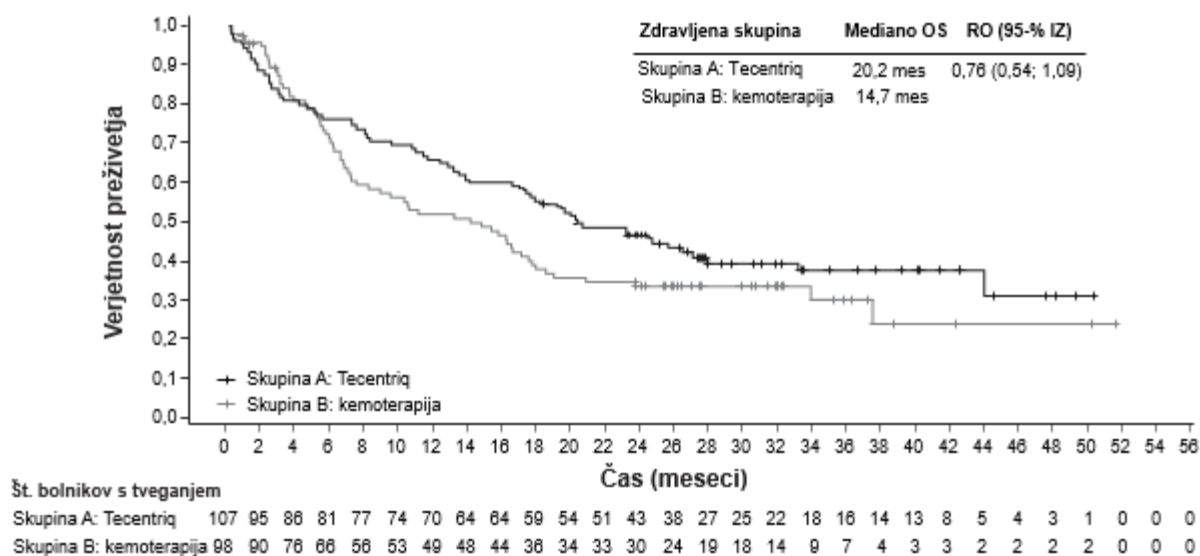
**Preglednica 14. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC (IMpower110)**

Opazovani dogodki učinkovitosti	Skupina A (atezolizumab)	Skupina B (kemoterapija)
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>Celokupno preživetje</b>	n = 107	n = 98
Število smrti (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	20,2	14,7
95-% IZ	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,76 (0,54; 1,09)
12-mesečno OS (%)	66,1	52,3
<b>Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>	n = 107	n = 98
Število dogodkov (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	8,2	5,0
95-% IZ	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,59 (0,43; 0,81)
12-mesečno PFS (%)	39,2	19,2
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 107	n = 98
Št. bolnikov z odgovorom (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95-% IZ	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Št. popolnih odgovorov (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Št. delnih odgovorov (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)</b>	n = 43	n = 28
Mediana v mesecih	38,9	8,3
95-% IZ	(16,1; NO)	(5,6; 11,0)

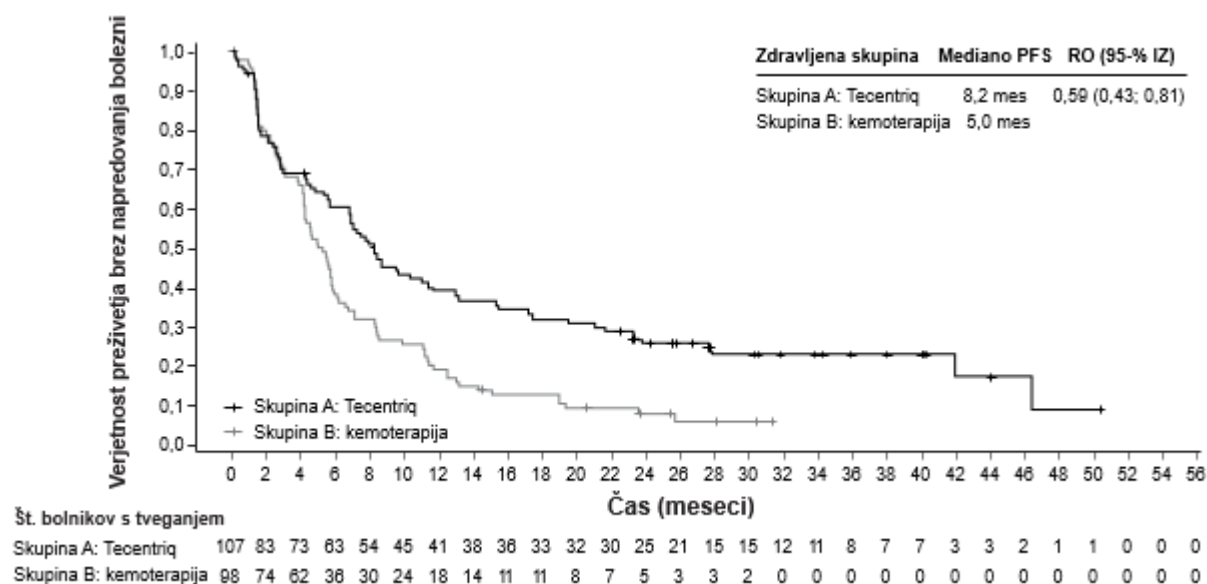
<sup>‡</sup> stratificirana glede na spol in status zmogljivosti po ECOG (0 proti 1)

PFS (progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 = merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = delež objektivnega odgovora; DOR (duration of response) = trajanje odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje; NO = ni ocenljivo.

**Slika 12: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50$  % TC ali na  $\geq 10$  % IC (IMpower110)**



**Slika 13: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC ali na  $\geq 10\%$  IC PD-L1 (IMpower110)**



Izboljšanje OS v skupini z atezolizumabom v primerjavi s skupino s kemoterapijo je bilo dosledno dokazano po podskupinah pri bolnikih z visokim izražanjem PD-L1, vključno z bolniki z neploščatoceličnim NDRP (razmerje ogroženosti [RO] 0,62; 95-% IZ: 0,40; 0,96; mediano OS: 20,2 v primerjavi z 10,5 meseca) in bolniki s ploščatoceličnim NDRP (RO 0,56; 95-% IZ: 0,23, 1,37; mediano OS: ni doseženo v primerjavi s 15,3 meseca). Podatkov o bolnikih v starosti  $\geq 75$  let in bolnikih, ki niso nikoli kadili, je premalo, da bi dopuščali sklepanje za ti podskupini.

### Druga linija zdravljenja NDRP

#### *Subkutana oblika*

*IMscin001 (BP40657): randomizirano preskušanje faze Ib/III pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino*

Multicentrično mednarodno randomizirano študijo faze Ib/III BP40657 (IMscin001) so izvedli za oceno farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti subkutane oblike zdravila Tecentriq v primerjavi z intravenskim atezolizumabom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki za zdravljenje raka še niso prejeli imunoterapije in pri katerih je bilo predhodno zdravljenje na osnovi platine neuspešno. Študija IMscin001 je bila načrtovana zasnovana tako, da dokaže neinferiornost serumske  $C_{trough}$  atezolizumaba v 1. ciklu (pred odmerkom 2. cikla) in z modelom predvidene AUC od 0 do 21 dni v 1. ciklu subkutane atezolizumaba v primerjavi z intravenskim atezolizumabom (soprimarni opazovani dogodek). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali učinkovitost [PFS, ORR, OS, DOR] in varnost.

V 2. del (faza III) je bilo vključenih 371 bolnikov, ki so bili randomizirani ali na prejemanje 1875 mg subkutane oblike zdravila Tecentriq na 3 tedne ali 1200 mg intravenske oblike atezolizumaba na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka ni bilo dovoljeno.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli anamnezo avtoimunske bolezni; aktivne ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih, cepljenje z živim oslabljenim cepivom v 4 tednih pred randomizacijo; uporabo sistemskih imunostimulansov v 4 tednih ali sistemskih imunosupresivov v 2 tednih pred randomizacijo.

Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 27 do 85), 69 % bolnikov pa je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (67 %). Približno dve tretjini bolnikov (65 %) je imelo neploščatocelično bolezen, 5 %

jih je imelo znano mutacijo EGFR, 2 % sta imela preureditev ALK, 40 % je bilo PD-L1-pozitivnih (TC  $\geq$  1 % in/ali IC  $\geq$  1 %), 16 % je imelo na izhodišču neaktivne zasevke v osrednjem živčevju, 26 % je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0, 74 % stanje zmogljivosti po ECOG 1 in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (70 %). 80 % jih je prejelo eno predhodno terapevtsko shemo.

V času primarne analize je bilo mediano preživetje 4,7 meseca, rezultati glede OS pa niso bili dozoreli. V skupini s subkutano obliko zdravila Tecentriq je bilo 86 smrti (35 %), v skupini z intravenskim atezolizumabom pa 37 smrti (30 %). *Post hoc* posodobljena analiza je bila opravljena 9 mesecev po primarni analizi, ko je bilo mediano trajanje spremljanja preživetja 9,5 meseca. Rezultati učinkovitosti iz posodobljenih analiz so povzeti v preglednici 15, spodaj.

**Preglednica 15: Povzetek posodobljenih analiz učinkovitosti (IMscin001)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	Subkutana oblika zdravila Tecentriq	Intravenska oblika zdravila Tecentriq
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 245	n = 124
Št. bolnikov z odgovorom (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95-% IZ	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)*</b>	n = 247	n = 124
Št. dogodkov (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Mediana (mesece) (95-% IZ)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
<b>OS*</b>	n = 247	n = 124
Št. dogodkov (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Mediana (mesece) (95-% IZ)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = delež objektivnega odgovora; PFS (progression-free survival) = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 = merila RECIST  
\* deskriptivna analiza

#### *Intravenska oblika*

*OAK (GO28915): Randomizirano klinično preskušanje faze III pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Za oceno učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v primerjavi z docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na osnovi platine ali po takšnem zdravljenju, so izvedli multicentrično, mednarodno, odprto randomizirano študijo faze III (OAK). V študijo niso bili vključeni bolniki z anamnezo avtoimunske bolezni, z aktivnimi ali od kortikosteroidov odvisnimi zasevki v možganih, prav tako vanjo niso bili vključeni bolniki, ki so v 28 dneh pred vstopom v študijo dobili živo oslABLjeno cepivo, sistemska imunostimulacijska sredstva v 4 tednih pred vključitvijo ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred vključitvijo. Ocenjevanje odgovora tumorja so prvih 36 tednov izvajali na 6 tednov, nato pa vsakih 9 tednov. Vzorce tumorjev so prospektivno ocenili glede izražanja PD-L1 na tumorskih celicah in celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor.

Skupno je bilo vključenih 1225 bolnikov, v skladu z načrtom za analizo so prvih 850 randomiziranih bolnikov vključili v primarno analizo učinkovitosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na izražanje PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje atezolizumaba ali docetaksele.

Atezolizumab so uporabljali v fiksnem odmerku 1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne. Zmanjšanje odmerka ni bilo dovoljeno. Bolnike so zdravili do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca. Docetaksel so uporabljali v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni. Upošteva vse zdravljenе bolnike je zdravljenje trajalo mediano 2,1 meseca v skupini z docetakselom in 3,4 meseca v skupini z atezolizumabom.

Demografske in izhodiščne značilnosti bolezni so bile v populaciji za primarno analizo med terapevtskima skupinama dobro uravnovežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 33 do 85 let) in 61 % bolnikov je bilo moških. Večina bolnikov je bila belcev (70 %). Približno tri četrtine bolnikov je imelo neploščatocelično histologijo (74 %), 10 % jih je imelo znano mutacijo EGFR, 0,2 % jih je imelo preureditev ALK, 10 % jih je imelo izhodiščno zasevke v osrednjem živčevju in večina bolnikov je bila trenutnih ali nekdanjih kadilcev (82 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (37 %) ali 1 (63 %). 75 % bolnikov je prejelo le eno predhodno terapevtsko shemo na osnovi platine.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Ključni rezultati te študije z medianim spremljanjem preživetja 21 mesecev so povzeti v preglednici 16. Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v populaciji ITT sta prikazani na sliki 14. Slika 15 povzema rezultate celokupnega preživetja v podskupini ITT in podskupinah PD-L1; rezultati kažejo dobrobit atezolizumaba za celokupno preživetje v vseh podskupinah, tudi tistih z izražanjem PD-L1 < 1 % na tumorskih celicah in imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor.

**Preglednica 16. Povzetek učinkovitosti v populaciji za primarno analizo (vsi neselekcioniirani bolniki)\* (OAK)**

Opazovani dogodek učinkovitosti	atezolizumab (n = 425)	docetaksel (n = 425)
<b>Primarni opazovani dogodek učinkovitosti</b>		
<b>OS</b>		
Število smrti (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	13,8	9,6
95-% IZ	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratificirano <sup>†</sup> razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-vrednost**	0,0003	
12-mesečno OS (%)***	218 (55 %)	151 (41%)
18-mesečno OS (%)***	157 (40 %)	98 (27%)
<b>Sekundarni opazovani dogodki</b>		
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Število dogodkov (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	2,8	4,0
95-% IZ	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,95 (0,82; 1,10)	
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
Št. bolnikov z odgovorom (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95-% IZ	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
<b>DOR po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)</b>		
	n = 58	n = 57
Mediana v mesecih	16,3	6,2
95-% IZ	(10,0; NO)	(4,9; 7,6)

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odgovora; NO = ni ocenljivo; ORR = delež objektivnega odgovora; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

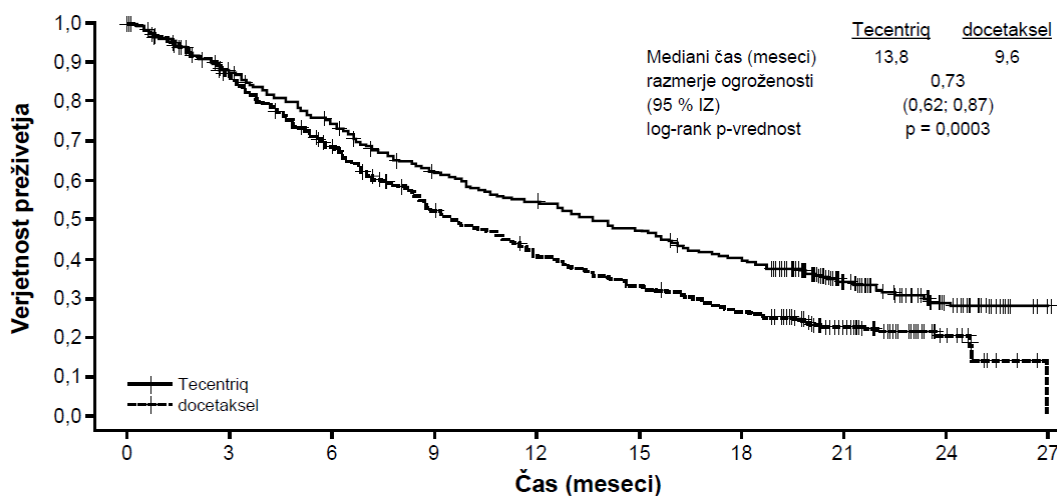
\*Populacijo za primarno analizo sestavlja prvih 850 randomiziranih bolnikov.

†Stratificirani glede na ekspresijo PD-L1 na celicah imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo

\*\*Na osnovi stratificiranega log-rang testa

\*\*\*Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

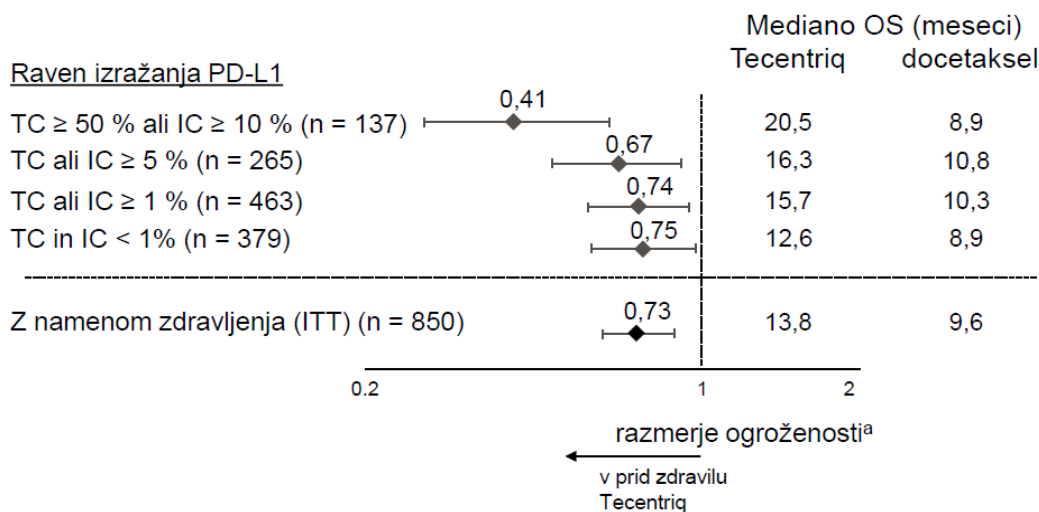
**Slika 14: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja v populaciji za primarno analizo (neselekcioniirani bolniki) (OAK)**



Št. bolnikov s tveganjem  
 Tecentriq 425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1  
 docetaxel 425 390 365 336 311 286 263 236 219 195 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 16 6 3

Razmerje ogroženosti je ocenjeno na osnovi stratificiranega Coxovega modela; p-vrednost je ocenjena na osnovi stratificiranega log-rang testa.

**Slika 15: Drevesni diagram celokupnega preživetja glede na izražanje PD-L1 v populaciji za primarno analizo (OAK)**



<sup>a</sup>Stratificirano razmerje ogroženosti za populacijo z namenom zdraviti (ITT) in tumorske celice (TC) ali celice imunskega sistema, ki infiltrirajo tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirano razmerje ogroženosti za druge raziskovalne podskupine.

Celokupno preživetje se je z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom izboljšalo tako pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP (razmerje ogroženosti [RO] 0,73, 95-% IZ: 0,60; 0,89; mediano celokupno preživetje 15,6 meseca z atezolizumabom in 11,2 meseca z docetakselom) kot pri bolnikih s ploščatoceličnim NDRP (RO 0,73; 95-% IZ: 0,54; 0,98; mediano celokupno preživetje 8,9 meseca z atezolizumabom in 7,7 z docetakselom). Opaženo izboljšanje celokupnega preživetja je bilo dosledno dokazano v podskupinah bolnikov, vključno z bolniki, ki so izhodiščno imeli zasevke v možganih (RO 0,54; 95-% IZ: 0,31; 0,94; mediano celokupno preživetje 20,1 meseca z atezolizumabom in 11,9 meseca z docetakselom), in bolniki, ki nikoli niso kadili (RO 0,71; 95-% IZ: 0,47; 1,08; mediano celokupno preživetje 16,3 meseca z atezolizumabom in 12,6 meseca z docetakselom). A pri bolnikih, ki so imeli mutacije EGFR, se celokupno preživetje z atezolizumabom v primerjavi z docetakselom ni izboljšalo (RO 1,24; 95-% IZ: 0,71, 2,18; mediano 10,5 meseca z atezolizumabom in 16,2 meseca z docetakselom).



Atezolizumab je v primerjavi z docetakselom podaljšal čas do poslabšanja bolečin v prsih po navedbi bolnika, merjenih z EORTC QLQ-LC13 (RO 0,71, 95-% IZ: 0,49, 1,05; mediana ni bila dosežena v nobeni skupini). Čas do poslabšanja drugih simptomov raka pljuč (tj. kašlja, dispneje in bolečin v roki/rami), merjenih z EORTC QLQ-LC13, je bil z atezolizumabom in docetakselom podoben. Te rezultate je treba zaradi odprte zasnove študije interpretirati previdno.

*POPLAR (GO28753): Randomizirano preskušanje faze II pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo*

Multicentrično, mednarodno, randomizirano, odprto, kontrolirano študijo faze II (POPLAR) so izvedli pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP (ne glede na izražanje PD-L1), ki jim je bolezen napredovala med shemo zdravljenja na osnovi platine ali po takšnem zdravljenju. Primarni izid učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Skupno 287 bolnikov je bilo v razmerju 1:1 randomiziranih ali na atezolizumab (1200 mg v intravenski infuziji na 3 tedne do izgube klinične dobrobiti) ali na docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan vsakega 3-tedenskega cikla do napredovanja bolezni). Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje izražanja PD-L1 na imunskih celicah, ki infiltrirajo tumor, glede na število predhodnih shem kemoterapije in glede na histologijo. Posodobljena analiza po skupno 200 zabeleženih smrtih in z medianim spremljanjem preživetja 22 mesecev je pokazala mediano celokupno preživetje 12,6 meseca pri prejemnikih atezolizumaba in 9,7 meseca pri prejemnikih docetaksela (RO 0,69, 95-% IZ: 0,52; 0,92). Delež objektivnega odgovora je bil 15,3 % z atezolizumabom in 14,7 % z docetakselom, mediano trajanje odgovora pa 18,6 meseca z atezolizumabom in 7,2 meseca z docetakselom.

### Drobnocelični rak pljuč

#### *Intravenska oblika*

*IMpower133 (GO30081): randomizirano preskušanje faze I/III v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom pri bolnikih z razsejanim DRP, predhodno še nezdravljenih s kemoterapijo*

Randomizirano, multicentrično, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo faze I/III IMpower133 so izvedli z namenom ovrednotenja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom pri bolnikih z razsejanim (angl. extensive-stage) DRP, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije.

V študijo niso bili vključeni bolniki, ki so imeli aktivne ali nezdravljene zasevke v osrednjem živčevju, anamnezo avtoimunske bolezni, so bili v 4 tednih pred randomizacijo cepljeni z živim oslavljenim cepivom, ali so v enem tednu pred randomizacijo prejeli sistemska imunosupresivna zdravila. Ocene tumorjev so izvedli na vsakih 6 tednov po 1. dnevu 1. cikla v prvih 48 tednih in nato na vsakih 9 tednov. Bolnikom, ki so izpolnjevali postavljena merila in so soglašali z zdravljenjem po napredovanju bolezni, so oceno tumorja opravili vsakih 6 tednov do prenehanja zdravljenja.

Skupno so bili vključeni 403 bolniki, ki so jih v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje ene od shem zdravljenja, opisanih v preglednici 17. Randomizacija je bila stratificirana po spolu, stanju zmogljivosti po ECOG in prisotnosti zasevkov v možganih.

### Preglednica 17. Sheme intravenskega zdravljenja (IMpower133)

Shema zdravljenja	Uvodno zdravljenje (štirje 21-dnevni cikli)	Vzdrževalno zdravljenje (21-dnevni cikli)
A	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup> + karboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etopozid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup>
B	placebo + karboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etopozid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	placebo

<sup>a</sup> Atezolizumab so uporabljali do izgube klinične dobrobiti po oceni raziskovalca.

<sup>b</sup> Karboplatin in etopozid so uporabljali do dokončanja 4 ciklov, napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, kar od tega se je zgodilo prej.

<sup>c</sup> Etopozid so uporabljali na 1., 2. in 3. dan vsakega cikla.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni v študijski populaciji so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 64 let (razpon: od 26 do 90 let) in 10 % bolnikov je bilo starih  $\geq 75$  let. Večina bolnikov je bila moških (65 %), belcev (80 %), 9 % jih je imelo zasevke v možganih in večina bolnikov je bila sedanjih ali nekdanjih kadilcev (97 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (35 %) ali 1 (65 %).

V času primarne analize je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 13,9 meseca. Za kombinacijo atezolizumaba s karboplatinom in etopozidom so glede na primerjalno skupino opazili statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (RO 0,70, 95-% IZ: 0,54, 0,91; mediano OS 12,3 meseca v primerjavi z 10,3 meseca). V eksplorativni končni analizi OS z daljšim spremljanjem (mediana: 22,9 meseca) je bilo mediano OS za obe skupini glede na vmesno primarno analizo OS nespremenjeno. Rezultati PFS, ORR in DOR iz primarne analize in rezultati eksplorativne končne analize OS so povzeti v preglednici 18. Kaplan-Meierjevi krivulji OS in PFS sta prikazani na slikah 16 in 17. Podatkov za bolnike z zasevki v možganih je premalo, da bi lahko sklepali o tej populaciji.

**Preglednica 18. Povzetek učinkovitosti (IMpower133)**

<b>Ključni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>Skupina A</b> (atezolizumab + karboplatin + etopozid)	<b>Skupina B</b> (placebo + karboplatin + etopozid)
<b><i>Soprimarni opazovani dogodki</i></b>		
<b><i>Analiza OS*</i></b>	n = 201	n = 202
Število smrti (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	12,3	10,3
95-% IZ	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-vrednost	0,0154***	
12-mesečno OS (%)	51,9	39,0
<b><i>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1)**</i></b>		
	n = 201	n = 202
Število dogodkov (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	5,2	4,3
95-% IZ	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost	0,0170	
6-mesečno PFS (%)	30,9	22,4
12-mesečno PFS (%)	12,6	5,4
<b><i>Drugi opazovani dogodki</i></b>		
<b><i>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)** ^</i></b>		
	n = 201	n = 202
Št. bolnikov z odgovorom (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95-% IZ	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Št. popolnih odgovorov (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Št. delnih odgovorov (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<b><i>DOR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)** ^</i></b>		
	n = 121	n = 130
Mediana v mesecih	4,2	3,9
95-% IZ	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora;

OS = celokupno preživetje

<sup>‡</sup> stratificirani glede na spol in stanje zmogljivosti po ECOG

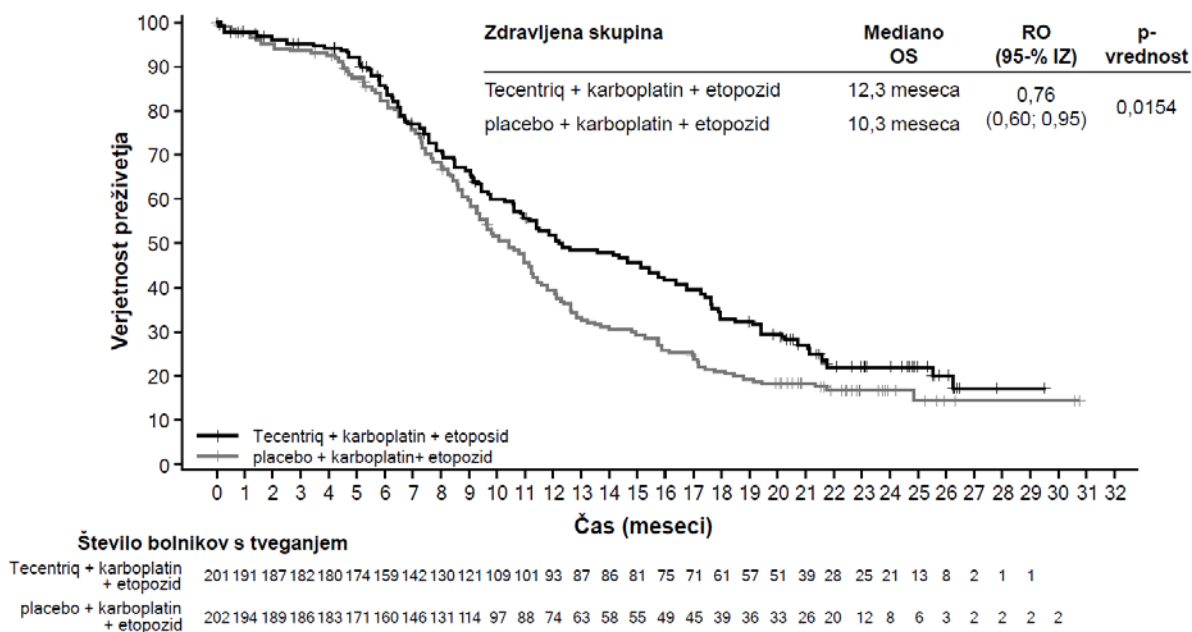
\* eksplorativna končna analiza OS na klinični presečni datum 24. januar 2019

\*\* analize PFS, ORR in DOR na klinični presečni datum 24. april 2018

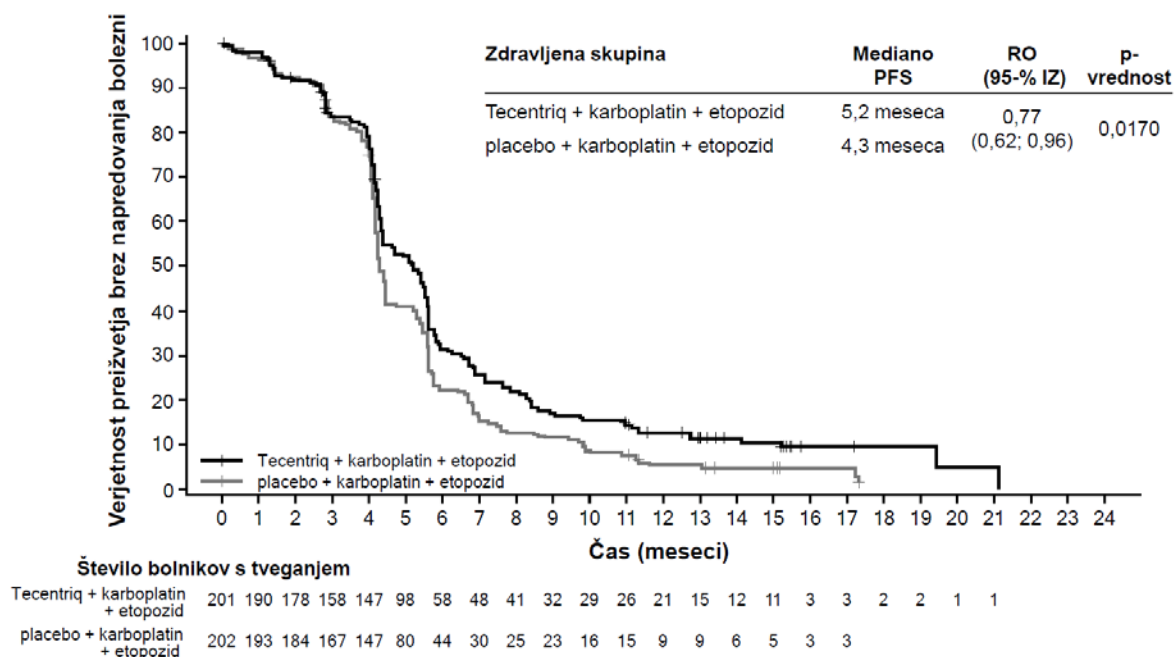
\*\*\* le za opisne namene

^ potrjena ORR in DOR sta eksplorativna opazovana dogodka

**Slika 16: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (IMpower133)**



**Slika 17: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (IMpower133)**



Trojno negativni rak dojk

*Intravenska oblika*

*Preskušanje IMpassion130 (WO29522): randomizirano preskušanje faze III pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, predhodno še nezdravljenih zaradi razsejane bolezni*

Dvojno slepo randomizirano, s placebom nadzorovano multicentrično mednarodno študijo faze III z dvema skupinama IMpassion130 so izvedli zaradi ovrednotenja učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z nab-paklitakselom pri bolnikih z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, ki predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Bolniki so morali biti primerni za monoterapijo s taksani (tj. niso smeli imeti hitrega kliničnega napredovanja, življenje ogrožajočih visceralnih zasevkov ali potrebe po hitrem obvladanju simptomov in/ali bolezni)

in niso bili vključeni, če: so predhodno v zadnjih 12 mesecih neoadjuvantno ali adjuvantno prejeli kemoterapijo, so imeli v anamnezi avtoimunske bolezni, so prejeli živo oslABLjeno cepivo v 4 tednih pred randomizacijo, so prejeli sistemske imunostimulanse v 4 tednih ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo, ali če so imeli nezdravljene, simptomatske ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih. Tumorje so ocenjevali na 8 tednov ( $\pm 1$  teden) prvih 12 mesecev po 1. ciklu 1. dan, pozneje pa na 12 tednov ( $\pm 1$  teden).

Skupaj sta bila vključena 902 bolnika; bolnike so stratificirali glede na prisotnost zasevkov v jetrih, predhodno zdravljenje s taksani in stanje izražanja PD-L1 v tumorskih infiltratih imunskih celic (IC) (za PD-L1 barvani tumorski infiltrati imunskih celic [IC]  $< 1$  % površine tumorja v primerjavi z  $\geq 1$  % površine tumorja), ocenjeno s preizkusom VENTANA PD-L1 (SP142).

Bolnike so randomizirali na prejemanje 840-mg atezolizumaba ali placeba v intravenski infuziji 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla ter nab-paklitaksela (100 mg/m<sup>2</sup>) v intravenski infuziji 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Bolniki so zdravljenje prejeli do radiografskega napredovanja po merilih RECIST v1.1 ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Mediano število ciklov zdravljenja je bilo v vsaki zdravljeni skupini 7 za atezolizumab in 6 za nab-paklitaksel.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Večina vključenih je bila žensk (99,6 %), 67,5 % je bilo belk in 17,8 % Azijk. Mediana starost je bila 55 let (razpon: od 20 do 86 let). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (58,4 %) ali 1 (41,3 %). V celoti je imelo 41 % vključenih bolnikov izražanje PD-L1  $\geq 1$  %, 27 % je imelo zasevke v jetrih in 7 % nesimptomatske zasevke v možganih izhodiščno. Približno polovica bolnikov je (neo)adjuvantno prejela nek taksan (51 %) ali antraciklin (54 %). Demografija in izhodiščna tumorska bolezen pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % sta bili na splošno reprezentativni za širšo raziskovano populacijo.

Soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti so obsegali preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca v populaciji ITT in pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % po merilih RECIST v1.1 ter celokupno preživetje (OS) v populaciji ITT in pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  %. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali delež objektivnega odgovora (ORR) in trajanje odgovora (DOR) po merilih RECIST v1.1.

Rezultati PFS, ORR in DOR v preskušanju IMpassion130 pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % v času končne analize PFS z medianim spremljanjem preživetja 13 mesecev so povzeti v preglednici 19 in s Kaplan-Meierjevima krivuljama za PFS na sliki 18. Bolnikom z izražanjem PD-L1  $< 1$  % se PFS po dodatku atezolizumaba nab-paklitakselu ni izboljšalo (RO 0,94; 95-% IZ 0,78; 1,13).

Končna analiza OS je bila narejena pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  %, z medianim spremljanjem 19,12 meseca. Rezultati OS so prikazani v preglednici 19 in s Kaplan-Meierjevima krivuljama na sliki 19. Bolnikom z izražanjem PD-L1  $< 1$  % se OS po dodatku atezolizumaba nab-paklitakselu ni izboljšalo (RO 1,02; 95-% IZ 0,84; 1,24).

Pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1$  % so opravili eksplorativne analize podskupin; v njih so raziskovali predhodno (neo)adjuvantno zdravljenje, mutacije BRCA1/2 in nesimptomatske zasevke v možganih izhodiščno.

Pri bolnikih, ki so prejeli predhodno (neo)adjuvantno zdravljenje (n = 242), je bilo razmerje ogroženosti za primarno (končno) PFS 0,79 in za OS 0,77; pri bolnikih, ki niso prejeli predhodnega (neo)adjuvantnega zdravljenja (n = 127), je bilo razmerje ogroženosti za primarno (končno) PFS 0,44 in za končno OS 0,54.

V študiji IMpassion130 je imelo od 614 testiranih bolnikov 89 (15 %) patogene mutacije BRCA1/2. Iz podskupine z mutacijo PD-L1+/BRCA1/2 je 19 bolnikov prejelo atezolizumab in nab-paklitaksel, 26 pa placebo in nab-paklitaksel. Na podlagi eksplorativne analize in upoštevanja majhne velikosti vzorca se zdi, da prisotnost mutacije BRCA1/2 nima vpliva na klinično dobrobit atezolizumaba in nab-paklitaksela v smislu PFS.

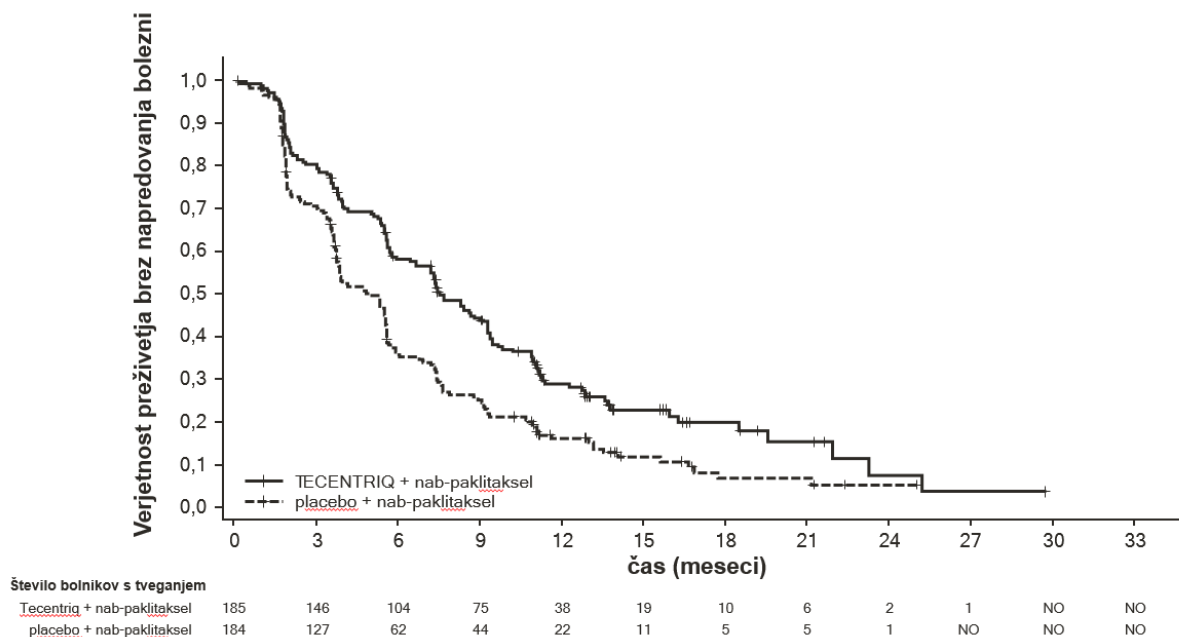
Pri bolnikih z nesimptomatskimi zasevki v možganih izhodiščno ni bilo dokazov o učinkovitosti, vendar je bilo število zdravljenih bolnikov majhno; mediano PFS je bilo 2,2 meseca v skupini, ki je prejela atezolizumab in nab-paklitaksel (n = 15), v primerjavi s 5,6 meseca v skupini, ki je prejela placebo in nab-paklitaksel (n = 11) (RO 1,40; 95-% IZ: 0,57; 3,44).

**Preglednica 19. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % (IMpassion130)**

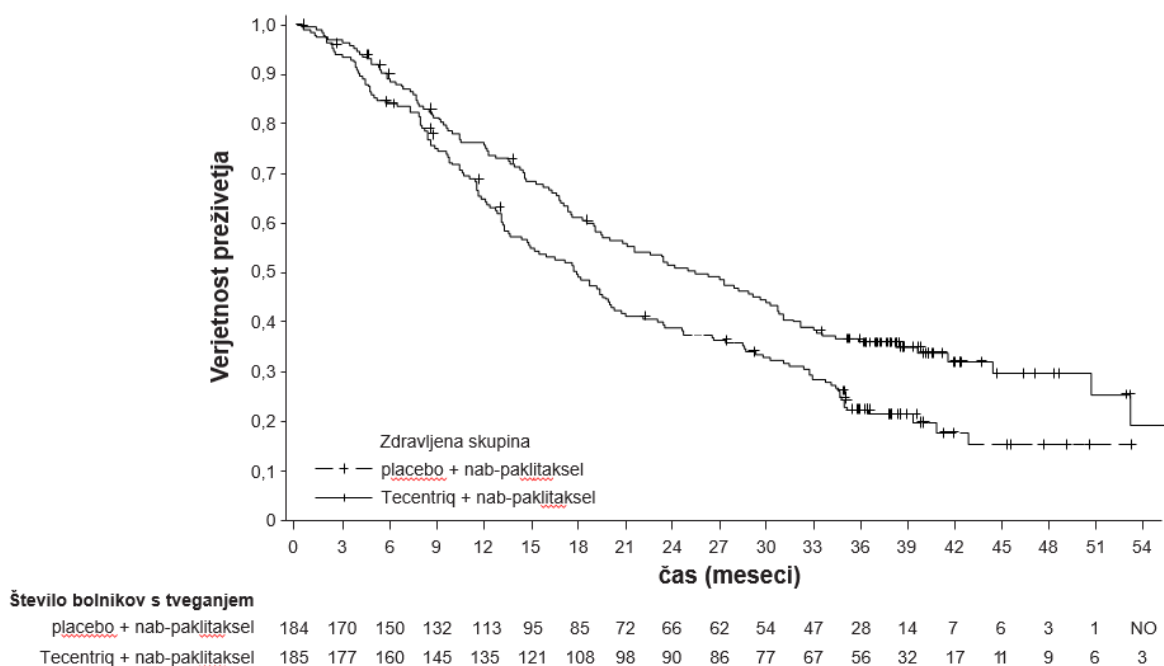
Ključni opazovani dogodki učinkovitosti	atezolizumab + nab-paklitaksel	placebo + nab-paklitaksel
<b>Primarni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	n = 185	n = 184
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1) – primarna analiza<sup>3</sup></b>		
Število dogodkov (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,5	5,0
95-% IZ	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-vrednost <sup>1</sup>	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	29,1	16,4
<b>PFS po oceni raziskovalca (RECIST v1.1) – posodobljena eksplorativna analiza<sup>4</sup></b>		
Število dogodkov (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	7,5	5,3
95-% IZ	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-vrednost <sup>1</sup>	< 0,0001	
12-mesečno PFS (%)	30,3	17,3
<b>Celokupno preživetje<sup>1,2,5</sup></b>		
Število smrti (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Mediani čas do dogodkov (mesece)	25,4	17,9
95-% IZ	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)	0,67 (0,53; 0,86)	
<b>Sekundarni in eksplorativni dogodki učinkovitosti</b>		
<b>ORR po oceni raziskovalca (RECIST 1.1)<sup>3</sup></b>		
	n = 185	n = 183
Število bolnikov z odgovorom (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95-% IZ	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Število popolnih odgovorov (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Število delnih odgovorov (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Število stabilne bolezni	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
<b>DOR po oceni raziskovalca<sup>3</sup></b>		
	n = 109	n = 78
Mediana v mesecih	8,5	5,5
95-% IZ	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

- na osnovi stratificiranega testa log-rang;
  - primerjave celokupnega preživetja med skupinama pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq$  1 % še niso formalno preskusili v skladu s predhodno določeno hierarhijo analiz;
  - po končni analizi PFS, ORR, DOR in prvi vmesni analizi OS na klinični presečni datum 17. april 2018;
  - po eksplorativni analizi PFS na klinični presečni datum 2. januar 2019;
  - po končni analizi OS na klinični presečni datum 14. april 2020;
- <sup>‡</sup> stratificirani glede na prisotnost zasevkov v jetrih in predhodno zdravljenje s taksanom.  
PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora; OS = celokupno preživetje NO = ni ocenljivo.

**Slika 18: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



**Slika 19: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z izražanjem PD-L1  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



Čas do poslabšanja (trajno zmanjšanje  $\geq 10$  točk glede na izhodiščno vrednost) celotnega zdravstvenega stanja/zdravstvene kakovosti življenja po navedbi bolnikov, merjen z EORTC QLQ-C30, je bil v obeh zdravljenih skupinah podoben, kar kaže, da so vsi bolniki ohranili izhodiščno zdravstveno kakovost življenja v primerljivem časovnem obdobju.

## Hepatocelularni karcinom

### *Intravenska oblika*

*Preskušanje IMbrave150 (YO40245): randomizirano preskušanje faze III v kombinaciji z bevacizumabom pri bolnikih z neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja*

Randomizirano, multicentrično, mednarodno odprto študijo faze III IMbrave150 so izvedli za ovrednotenje učinkovitosti in varnosti atezolizumaba v kombinaciji z bevacizumabom pri bolnikih z lokalno napredujočim ali razsejanim in/ali neresektabilnim HCC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja. Skupno 501 bolnika so (v razmerju 2:1) randomizirali ali na prejemanje atezolizumaba (1200 mg) in 15 mg/kg telesne mase bevacizumaba na 3 tedne v obliki intravenske infuzije ali na prejemanje 400 mg sorafeniba peroralno dvakrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na geografsko regijo, makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter, izhodiščno vrednost  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) in stanje zmogljivosti po ECOG. Bolniki v obeh skupinah so zdravljenje prejeli do izgube klinične dobrobiti ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki so lahko nehali prejemati atezolizumab ali bevacizumab (na primer zaradi neželenih učinkov) in so nadaljevali zdravljenje z enim samim zdravilom do izgube klinične dobrobiti ali nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih s to monoterapijo.

V študijo so bili vključeni odrasli, pri katerih se po kirurških in/ali lokoregionalnih terapijah stanje ni spremenilo ali je bolezen pri njih napredovala, so imeli oceno A po Child-Pughovi lestvici, stanje zmogljivosti po ECOG 0/1 in še niso prejeli sistemskega zdravljenja. Krvavitve (vključno s smrtnim izidom) so znan neželen učinek bevacizumaba in krvavitve v zgornjih prebavilih so pri bolnikih s HCC pogost in življenje ogrožajoč zaplet. Zato so morali biti bolniki v 6 mesecih pred zdravljenjem pregledani glede prisotnosti varic; bolniki niso bili vključeni, če so imeli krvavitev iz varic v 6 mesecih pred zdravljenjem, nezdravljene ali nepopolno zdravljene varice s krvavitvijo ali veliko tveganje za krvavitve. Bolniki z aktivnim hepatitisom B so morali imeti v 28 dneh pred začetkom študijskega zdravljenja HBV DNA < 500 i.e./ml, standardno zdravljenje proti virusu hepatitisa tipa B pa prejemati najmanj 14 dni pred začetkom študije in v obdobju trajanja študije.

Prav tako bolniki niso bili vključeni, če so imeli zmeren ali hud ascites, anamnezo hepatične encefalopatije, znan fibrolamelarni HCC, sarkomatoidni HCC, mešani holangiokarcinom in HCC ali aktivno sočasno okužbo s HBV in HCV, anamnezo avtoimunske bolezni, če so bili cepljeni z živim oslabiljenim cepivom v 4 tednih pred randomizacijo, so prejeli imunostimulacijska sredstva v 4 tednih ali sistemska imunosupresivna zdravila v 2 tednih pred randomizacijo oz. so imeli nezdravljene ali od kortikosteroidov odvisne zasevke v možganih. Ocene tumorjev so prvih 54 tednov po 1. dnevu 1. cikla izvajali na 6 tednov, potem pa na 9 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti raziskovane populacije so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starost je bila 65 let (razpon: od 26 do 88 let) in 83 % je bilo moških. Večina bolnikov je bila Azijcev (57 %) in belcev (35 %). 40 % jih je bilo iz Azije (izključujoč Japonsko) in 60 % iz preostalih delov sveta. Približno 75 % bolnikov je imelo v klinični sliki makrovaskularno invazijo in/ali razširjenost zunaj jeter in 37 % jih je imelo izhodiščni AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)  $\geq$  400 ng/ml. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (62 %) ali 1 (38 %). Primarni dejavniki tveganja za pojav HCC so bili okužba z virusom hepatitisa B pri 48 % bolnikov, okužba z virusom hepatitisa C pri 22 % bolnikov in nevirusna bolezen pri 31 % bolnikov. HCC je bil razvrščen v stadij C po BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) pri 82 % bolnikov, stadij B pri 16 % bolnikov in stadij A pri 3 % bolnikov.

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja (PFS) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1. Ob času primarne analize je bil mediani čas spremljanja preživetja bolnikov 8,6 meseca. Podatki so s kombinacijo atezolizumab + bevacizumab pokazali statistično značilno izboljšanje OS in PFS po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 v primerjavi s sorafenibom. Statistično značilno se je izboljšal tudi potrjeni delež objektivnega odgovora (ORR) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 in s HCC-prilagojenimi



merili RECIST (mRECIST). Ključni rezultati učinkovitosti iz primarne analize so povzeti v preglednici 20.

Deskriptivno posodobljeno analizo učinkovitosti so izvedli z medianim spremljanjem preživetja 15,6 meseca. Mediano OS je bilo 19,2 meseca (95-% IZ: 17,0; 23,7) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 13,4 meseca (95-% IZ: 11,4; 16,9) v skupini, ki je prejela sorafenib, z RO 0,66 (95-% IZ: 0,52; 0,85). Mediano PFS po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 je bilo 6,9 meseca (95-% IZ: 5,8; 8,6) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 4,3 meseca (95-% IZ: 4,0; 5,6) v skupini, ki je prejela sorafenib, z RO 0,65 (95-% IZ: 0,53; 0,81).

ORR po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 je bil 29,8 % (95-% IZ: 24,8; 35,0) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, in 11,3 % (95-% IZ: 6,9; 17,3) v skupini, ki je prejela sorafenib. Mediano trajanje odgovora (DOR) po oceni IRF v skladu z merili RECIST v1.1 pri bolnikih s potrjenim odgovorom je bilo 18,1 meseca (95-% IZ: 14,6; NO) v skupini, ki je prejela atezolizumab + bevacizumab, v primerjavi s 14,9 meseca (95-% IZ: 4,9; 17,0) v skupini, ki je prejela sorafenib.

Kaplan-Meierjevi krivulji OS (posodobljena analiza) in PFS (primarna analiza) sta prikazani na slikah 20 in 21.

**Preglednica 20. Povzetek učinkovitosti (IMbrave150, primarna analiza)**

<b>Ključni opazovani dogodki učinkovitosti</b>	<b>atezolizumab + bevacizumab</b>	<b>sorafenib</b>
<b>OS</b>	n = 336	n = 165
Število smrti (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Mediani čas do dogodka (mesece)	NO	13,2
95-% IZ	(NO, NO)	(10,4; NO)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,58 (0,42; 0,79)
p-vrednost <sup>1</sup>		0,0006
6-mesečno OS (%)	84,8 %	72,3 %
<b>PFS po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 336	n = 165
Število dogodkov (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Mediano trajanje PFS (mesece)	6,8	4,3
95-% IZ	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratificirano razmerje ogroženosti <sup>‡</sup> (95-% IZ)		0,59 (0,47; 0,76)
p-vrednost <sup>1</sup>		< 0,0001
6-mesečno PFS	54,5 %	37,2 %
<b>ORR po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 326	n = 159
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95-% IZ	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-vrednost <sup>2</sup>		< 0,0001
Število popolnih odgovorov (%)	18 (5,5 %)	0
Število delnih odgovorov (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Število stabilne bolezni (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
<b>DOR po oceni IRF (RECIST 1.1)</b>	n = 89	n = 19
Mediana v mesecih	NO	6,3
95-% IZ	(NO, NO)	(4,7; NO)
Razpon (mesece)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
<b>ORR po oceni IRF (HCC mRECIST)</b>	n = 325	n = 158
Št. bolnikov s potrjenim odgovorom (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95-% IZ	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-vrednost <sup>2</sup>		< 0,0001
Število popolnih odgovorov (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Število delnih odgovorov (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Število stabilne bolezni (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
<b>DOR po oceni IRF (HCC mRECIST)</b>	n = 108	n = 21
Mediana v mesecih	NO	6,3
95-% IZ	(NO, NO)	(4,9; NO)
Razpon (mesece)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

<sup>‡</sup> stratificirano glede na geografsko regijo (Azija izključujoč Japonsko v primerjavi s preostalim svetom), makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in izhodiščno vrednosti  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) (< 400 ali  $\geq$  400 ng/ml).

1. na osnovi dvostranskega stratificiranega log-rang testa

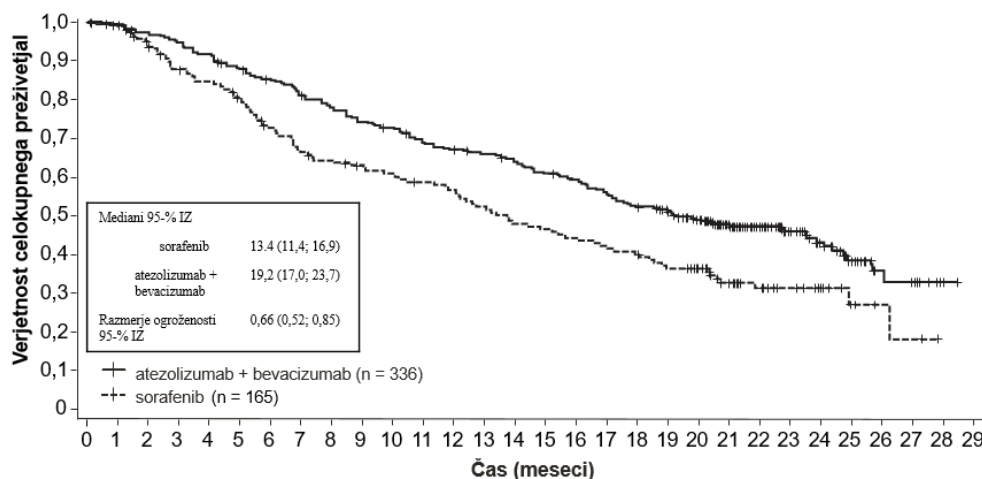
2. nominalne p-vrednosti na osnovi dvostranskega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa

+ označuje krnjeno vrednost

PFS = preživetje brez napredovanja bolezni; RECIST = merila RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.;

HCC mRECIST = HCC-prilagojena merila RECIST; IZ = interval zaupanja; ORR = delež objektivnega odgovora; DOR = trajanje odgovora; OS = celokupno preživetje; NO = ni ocenljivo.

**Slika 20: Kaplan-Meierjeva krivulja OS v populaciji ITT (IMbrave150, posodobljena analiza)**

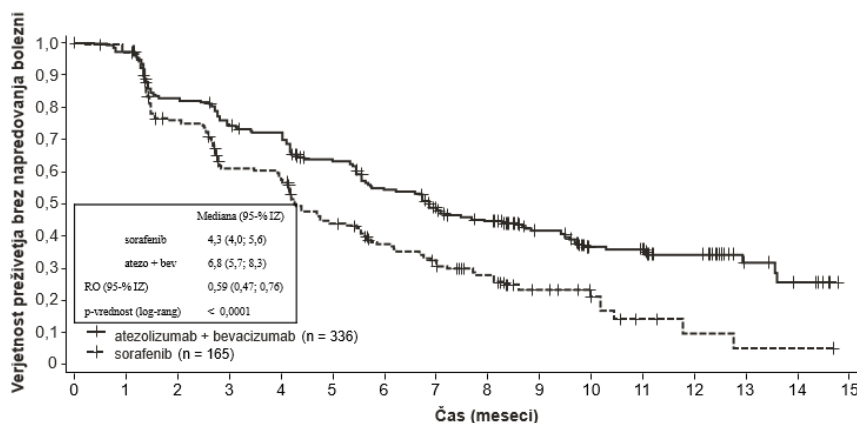


**Št. bolnikov s tveganjem**

atezolizumab + bevacizumab	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NO
sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NO	NO

Razmerje ogroženosti je iz stratificirane analize. Stratifikacijski dejavniki vključujejo geografsko regijo (Azija izključujoč Japonsko v primerjavi s preostalim svetom), makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in vrednost AFP (< 400 v primerjavi z ≥ 400 ng/ml) pri presejanju po IxRS.

**Slika 21: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS po oceni IRF po RECIST v1.1 v populaciji ITT (IMbrave150, primarna analiza)**



**Št. bolnikov s tveganjem**

atezolizumab + bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NO
sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NO

Razmerje ogroženosti in p-vrednost sta iz stratificirane analize. Stratifikacijski dejavniki vključujejo geografsko regijo (Azija izključujoč Japonsko) v primerjavi s preostalim svetom, makrovaskularno invazijo in/ali razširitev zunaj jeter (prisotna ali odsotna) in AFP (α-fetoprotein) (< 400 ali ≥ 400 ng/ml) pri presejanju po IxRS. NO: ni ocenljivo

**Učinkovitost pri starejših**

Med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki, ki so prejeli atezolizumab, niso opazili razlik v učinkovitosti. V študiji IMpower150 je bila starost ≥ 65 let povezana z zmanjšanim učinkom atezolizumaba pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.

Podatkov iz študij IMpower150, IMpower133, IMpower110 in IMscin001 je za bolnike, stare ≥ 75 let, premalo, da bi lahko sklepali o tej populaciji.

## Pediatrična populacija

### *Intravenska oblika*

Za oceno varnosti in farmakokinetike atezolizumaba so izvedli multicentrično odprto študijo zgodnje faze pri pediatričnih (< 18 let, n = 69) in mladih odraslih bolnikih (18 do 30 let, n = 18) s solidnimi tumorji, pri katerih se je bolezen ponovila ali je napredovala, in tudi s Hodgkinovim in ne-Hodgkinovim limfomom. Bolnike so zdravili s 15 mg/kg telesne mase atezolizumaba intravensko vsake 3 tedne (glejte poglavje 5.2).

### *Subkutana oblika*

Namenskih študij zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Z modelom predvidene metrike izpostavljenosti atezolizumabu po uporabi 1875 mg subkutane oblike zdravila Tecentriq na 3 tedne in 1200 mg intravenske oblike atezolizumaba na 3 tedne v študiji IMscin001 so prikazane v preglednici 21.

$C_{\text{trough}}$  atezolizumaba v 1. ciklu (tj. pred odmerkom v 2. ciklu) je pokazala neinferiornost atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje zdravila Tecentriq v primerjavi z intravensko obliko atezolizumaba; geometrično srednje razmerje (GMR – geometric mean ratio) je bilo 1,05 (90-% IZ: 0,88–1,24).

GMR za 1. cikel z modelno predvideno vrednostjo AUC od 0 do 21 dni ( $AUC_{0-21d}$ ) je bilo 0,87 (90-% IZ: 0,83-0,92).

Največje razmerje systemskega kopičenja po 1875 mg zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje na 3 tedne je 2,2.

Z modelom predvideni  $C_{\text{trough}}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili med subkutano obliko zdravila Tecentriq in intravensko obliko atezolizumaba primerljivi (glejte preglednico 21).

Farmakokinetična analiza kaže, da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 6 do 9 tednih večkratnega odmerjanja.

### **Preglednica 21: Z modelom predvidena izpostavljenost atezolizumabu (geometrična sredina s 5. do 95. percentilom) po subkutani ali intravenski uporabi atezolizumaba**

<b>Parameter</b>	<b>Subkutana oblika zdravila Tecentriq</b>	<b>Intravenska oblika atezolizumaba</b>
$C_{\text{trough}}$ v stanju dinamičnega ravnovesja <sup>a</sup> (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC v stanju dinamičnega ravnovesja <sup>a</sup> (mcg/ml·dan)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

<sup>a</sup> Z modelom predvidena izpostavljenost na podlagi populacijske farmakokinetične analize

## Absorpcija

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje se daje v subkutani injekciji.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 1. cikla iz randomiziranega dela študije Imscin001 je bila absolutna biološka uporabnost 61 %, hitrost absorpcije prvega reda ( $K_a$ ) pa 0,37 (l/dan).

Geometrična sredina najvišje koncentracije atezolizumaba v serumu ( $C_{max}$ ) je bila 189 mcg/ml, mediani čas do najvišje koncentracije v serumu ( $T_{max}$ ) pa 4,5 dneva.

## Porazdelitev

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da sta pri tipičnem bolniku volumen centralnega prostora 3,28 l in volumen v stanju dinamičnega ravnovesja 6,91 l.

## Biotransformacija

Presnova atezolizumaba ni neposredno raziskana. Protitelesa se odstranijo predvsem s katabolizmom.

## Izločanje

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je očistek atezolizumaba 0,200 l/dan in da je tipični končni razpolovni čas izločanja 27 dni.

## Posebne skupine bolnikov

Populacijska farmakokinetika in analize izpostavljenost-odziv kažejo, da starost (21-89 let), regija, etnična pripadnost, okvara ledvic, blaga okvara jeter, raven izražanja PD-L1 ali stanje zmogljivosti po ECOG nimajo vpliva na farmakokinetiko atezolizumaba. Telesna masa, spol, pozitivno stanje ADA, koncentracija albumina in tumorsko breme imajo statistično značilen učinek na farmakokinetiko atezolizumaba, ki pa ni klinično pomemben. Prilaganje odmerka ni priporočljivo.

## Starejši

Namenskih študij z atezolizumabom pri starejših bolnikih niso izvedli. Vpliv starosti na farmakokinetiko atezolizumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi. Na podlagi podatkov bolnikov, starih od 21 do 89 let ( $n = 472$ ) in z mediano starostjo 62 let, se starost ni izkazala za pomembno sopspremenljivko, ki bi vplivala na farmakokinetiko intravenske oblike atezolizumaba. Farmakokinetika atezolizumaba se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let ( $n = 274$ ), bolniki, starimi od 65 do 75 let ( $n = 152$ ), in bolniki, starimi > 75 let ( $n = 46$ ) (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika subkutane oblike atezolizumaba se ni klinično pomembno razlikovala med bolniki, starimi < 65 let ( $n = 138$ ), bolniki, starimi od 65 do 75 let ( $n = 89$ ), in bolniki, starimi > 75 let ( $n = 19$ ).

## Pediatrična populacija

Farmakokinetični rezultati ene multicentrične odprte študije zgodnje faze, ki je bila izvedena pri pediatričnih (< 18 let,  $n = 69$ ) in mladih odraslih bolnikih (18 do 30 let,  $n = 18$ ), kažejo, da sta očistek in volumen porazdelitve intravenske oblike atezolizumaba primerljiva med pediatričnimi bolniki, ki so prejeli 15 mg/kg telesne mase atezolizumaba vsake 3 tedne, in mladimi odraslimi bolniki, ki so prejeli 1200 mg intravenske oblike atezolizumaba vsake 3 tedne, normirano na telesno maso, s trendom manjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z manjšo telesno maso. Te razlike niso bile povezane z zmanjšanjem koncentracij atezolizumaba pod terapevtsko ciljno izpostavljenost. Podatkov za otroke, mlajše od 2 let, je malo, zato dokončnih zaključkov ni mogoče sprejeti.

Namenskih študij zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

#### Okvara ledvic

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik med očiščkom intravenske oblike atezolizumaba pri bolnikih z blago (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 208) ali zmerno (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 116) okvaro ledvic in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 140). Hudo okvaro ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je imelo le malo bolnikov (n = 8) (glejte poglavje 4.2). Učinek hude okvare ledvic na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

Pri bolnikih z blago (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 111) ali zmerno (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 32) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 103) niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očiščku subkutane oblike atezolizumaba.

#### Okvara jeter

Namenskih študij z atezolizumabom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. V populacijski farmakokinetični analizi niso opazili klinično pomembnih razlik med očiščkom intravensko ali subkutano danega atezolizumaba pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin ≤ ZNM in AST > ZNM ali bilirubin od < 1,0- do 1,5-kratna ZNM ne glede na AST) ali zmerno okvaro jeter (bilirubin > 1,5- do 3-kratna ZNM ne glede na AST) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (bilirubin ≤ ZNM in AST ≤ ZNM). Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (bilirubin > 3-kratna ZNM ne glede na AST) ni na voljo. Okvara jeter je bila opredeljena po merilih NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) za moteno delovanje jeter (glejte poglavje 4.2). Vpliv hude okvare jeter (bilirubin > 3-kratna ZNM ne glede na AST) na farmakokinetiko atezolizumaba ni znan.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Kancerogenost

Študij kancerogenosti za ugotavljanje kancerogenosti atezolizumaba niso izvedli.

#### Mutagenost

Študij mutagenosti za ugotavljanje mutagenosti atezolizumaba niso izvedli. Za monoklonska protitelesa ni pričakovano, da bi spremenila DNA ali kromosome.

#### Plodnost

Z atezolizumabom študij o sposobnosti razmnoževanja niso izvedli, toda študija kronične toksičnosti je vključevala oceno vpliva na reproduktivne organe samcev in samic opic cynomolgus. Tedenska uporaba intravenske oblike atezolizumaba pri opičjih samicah pri ocenjeni AUC, ki je bila približno 6-krat večja od AUC pri bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek, je povzročila nereden vzorec menstruacijskega ciklusa in odsotnost novonastalih rumenih teles v jajčnikih, ki sta bila reverzibilna. Vplivov na reproduktivne organe samcev ni bilo.

#### Teratogenost

Študij o sposobnosti razmnoževanja in o teratogenosti pri živalih z atezolizumabom niso izvedli. Študije na živalih so pokazale, da lahko zavrtje poti PD-L1/PD-1 povzroči imunsko zavrnitev razvijajočega se ploda in povzroči smrt ploda. Pričakovati je mogoče, da uporaba atezolizumaba lahko škoduje plodu, vključno s smrtjo zarodka ali ploda.

## Subkutana oblika

Hialuronidaza se nahaja v večini tkiv človeškega telesa. Predklinični podatki o rekombinantni humani hialuronidazi na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so vključevale opazovane dogodke varnostne farmakologije, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije škodljivih učinkov na razmnoževanje z rHuPH20 so pri miših ob visoki sistemski izpostavljenosti pokazale embriofetalno toksičnost, ne pa teratogenega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20)

L-histidin

ocetna kislina

L-metionin

polisorbat 20

saharoza

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

2 leti

#### Pripravljena injekcijska brizga

Ko je raztopina za injiciranje zdravila Tecentriq prenesena iz viala v injekcijsko brizgo, je fizikalno in kemijsko stabilna do 30 dni od časa priprave pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in do 8 ur pri temperaturi ≤ 30 °C na difuzni dnevni svetlobi.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj po prenosu iz viala v injekcijsko brizgo, saj zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov. Če raztopina ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po pripravi injekcijske brizge zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijasim tesnilom z odstranljivo plastično vijolično zaporko, ki vsebuje 15 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje z eno vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

### Priprava injekcijske brizge

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvano.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je za uporabo pripravljena raztopina, ki je NE SMETE redčiti ali mešati z drugimi zdravili. Ne stresajte.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je namenjeno samo za enkratno uporabo in ga mora pripraviti zdravstveni delavec.

Med zdravilom Tecentriq raztopina za injiciranje in polipropilenom (PP), polikarbonatom (PC), nerjavnim jeklom (SS), polivinilkloridom (PVC) in poliuretani (PU) niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov.

- Vzemite vialo iz hladilnika in počakajte, da se raztopina ogreje na sobno temperaturo.
- S sterilno brizgo in iglo za prenos (priporočljiva velikost 18G) potegnite iz viala celotno vsebino raztopine za injiciranje zdravila Tecentriq.
- Odstranite iglo za prenos in namestite komplet za subkutano infundiranje (npr. s krilci/metuljčkom) z iglo 23-25G za injiciranje iz nerjavnega jekla. Za dajanje uporabite komplet za subkutano infundiranje, katerega rezidualni volumen NE PRESEGA 0,5 ml.
- Linijo za subkutano infundiranje napolnite z raztopino zdravila, da boste iz linije odstranili zrak; ustavite, preden tekočina doseže iglo.
- Preverite, da brizga, potem ko ste jo napolnili in iz nje odstranili morebitno odvečno količino raztopine, vsebuje natanko 15 ml raztopine.
- Injicirajte takoj, da boste preprečili zamašitev igle. NE SHRANJUJTE pripravljene brizge, nameščene na že napolnjeni komplet za subkutano infundiranje.

Če odmerek ni uporabljen takoj, glejte odlomek "Shranjevanje injekcijske brizge", spodaj.

### Shranjevanje injekcijske brizge

- Če odmerek ni uporabljen takoj, z aseptično tehniko potegnite celotno vsebino zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje iz viala v injekcijsko brizgo z upoštevanjem volumna odmerka (15 ml) in volumna za polnjenje kompleta za subkutano infundiranje. Iglo za prenos zamenjajte s pokrovčkom za zapiranje brizge. NE NAMESTITE kompleta za subkutano infundiranje za shranjevanje.
- Če je injekcijska brizga shranjena v hladilniku, pred uporabo pustite, da doseže sobno temperaturo.

### Odstranjevanje

Odlaganje zdravila Tecentriq v okolje je treba omejiti na najmanjšo mero.

Neporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1220/003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. september 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. april 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel  
ŠVICA

in

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
NEMČIJA

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
NEMČIJA

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tecentriq na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen povečanju ozaveščenosti in zagotavljanju informacij o znakih in simptomih pomembnih ugotovljenih tveganj atezolizumaba, vključno z nekaterimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki in z infundiranjem povezanimi reakcijami ter njihovem obvladovanju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Tecentriq trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Tecentriq, imeli dostop ali prejeli naslednji paket izobraževanih gradiv:

- Kartica za bolnika

**Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Kratko predstavitev atezolizumaba (indikacija in namen te kartice).
- Informacije, da lahko atezolizumab med zdravljenjem ali po njem povzroči resne neželene učinke, ki jih je treba zdraviti takoj.
- Opis glavnih znakov in simptomov naslednjih varnostnih tveganj in opozorilo o pomenu takojšnjega obveščanja zdravnika, če se simptomi pojavijo, vztrajajo ali se poslabšajo:
  - imunsko pogojeni hepatitis
  - imunsko pogojeni pnevmonitis
  - imunsko pogojeni kolitis
  - imunsko pogojeni pankreatitis
  - imunsko pogojene endokrinopatije (sladkorna bolezen tipa 1, hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis)
  - imunsko pogojene nevropatije (Guillain-Barréjev sindrom, miastenjski sindrom/miastenija gravis, pareza obraza)
  - imunsko pogojeni mielitis
  - imunsko pogojeni meningoencefalitis
  - imunsko pogojeni miokarditis
  - imunsko pogojeni nefritis
  - imunsko pogojeni miozitis
  - imunsko pogojene perikardialne motnje
  - hemofagocitna limfohistiocitoza
  - z infundiranjem povezane reakcije
- Opozorilo za bolnike glede pomena takojšnjega posvetovanja z zdravnikom, če imajo kateregakoli od navedenih znakov in simptomov, ter o pomembnosti dejstva, da se ne poskušajo zdraviti sami.
- Opomnik, naj imajo bolniki kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokažejo vsem zdravstvenim delavcem, ki jih zdravijo.
- Kartica mora vključevati tudi prostor za navedbo kontaktnih podatkov zdravnika in vsebovati opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadarkoli zdravijo bolnika, tudi v nujnih stanjih, da bolnik uporablja zdravilo Tecentriq.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
atezolizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba.  
Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-histidin, koncentrirana očetna kislina, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
840 mg/14 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
za intravensko uporabo po razredčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Viale ne stresajte

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1220/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
atezolizumab  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

za intravensko uporabo po razredčenju

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

840 mg/14 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
atezolizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba.  
Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-histidin, koncentrirana očetna kislina, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1200 mg/20 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
za intravensko uporabo po razredčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Viale ne stresajte

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1220/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
atezolizumab  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

za intravensko uporabo po razredčenju

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1200 mg/20 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje  
atezolizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1875 mg atezolizumaba v 15 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20), L-histidin, očetna kislina, L-metionin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
1875 mg/15 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
samo za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Viale ne stresajte

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1220/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje  
atezolizumab  
samo za subkutano uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

samo za subkutano uporabo

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1875 mg/15 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### **Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje**

atezolizumab

**Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq
3. Kako se daje zdravilo Tecentriq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tecentriq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Tecentriq**

Zdravilo Tecentriq je zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj, ki vsebuje učinkovino atezolizumab.

- Spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa.
- Monoklonsko protitelo je vrsta beljakovine in je zgrajeno tako, da prepozna specifično tarčo v telesu in se nanjo veže.
- To protitelo lahko vašemu imunskemu sistemu pomaga v boju proti raku.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Tecentriq**

Zdravilo Tecentriq se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- vrste raka mehurja, ki se imenuje urotelijski karcinom,
- vrste raka pljuč, ki se imenuje nedrobnocelični rak pljuč,
- vrste raka pljuč, ki se imenuje drobnocelični rak pljuč,
- vrste raka dojke, ki se imenuje trojno negativni rak dojke,
- vrste raka jeter, ki se imenuje hepatocelularni karcinom.

Bolniki lahko prejmejo zdravilo Tecentriq, če se je rak razširil v druge dele telesa ali ponovil po predhodnem zdravljenju.

Bolniki lahko prejmejo zdravilo Tecentriq, če se rak ni razširil v druge dele telesa in bo zdravljenje uporabljeno po operaciji in kemoterapiji. Zdravljenje po operaciji imenujemo adjuvantno zdravljenje.

Zdravilo Tecentriq se lahko daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil proti raku, ki jih morda prejimate. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

## Kako deluje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq deluje tako, da se v telesu veže na specifično beljakovino, imenovano ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). Ta beljakovina zavira imunski (obrambni) sistem telesa, s čimer ščiti rakave celice pred napadom imunskih celic. Z vezavo na to beljakovino zdravilo Tecentriq vašemu imunskemu sistemu pomaga premagovati raka.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq

### Zdravila Tecentriq ne smete dobiti:

- če ste alergični na atezolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tecentriq se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate kakšno avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napade svoje lastne celice),
- so vam povedali, da se vam je rak razširil v možgane,
- ste kdaj imeli vnetje pljuč (pljučnico),
- imate ali ste imeli kronično virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV),
- imate okužbo z virusom humane imunské pomanjkljivosti (HIV) ali sindrom pridobljene imunské pomanjkljivosti (AIDS),
- imate pomembno srčno-žilno bolezen, bolezen krvi ali poškodbo organa zaradi nezadostnega pretoka krvi,
- ste imeli resne neželene učinke zaradi drugih zdravljenj s protitelesi, ki pomagajo vašemu imunskemu sistemu, da premaguje raka,
- ste dobili zdravila za spodbudo imunskéga sistema,
- ste dobili zdravila za zavrtje imunskéga sistema,
- ste se cepili z živim, oslavljenim cepivom,
- ste v preteklih dveh tednih prejeli zdravila za zdravljenje okužb (antibiotike).

Zdravilo Tecentriq deluje na imunski sistem. V določenih delih telesa lahko povzroči vnetje. Tveganje za te neželene učinke je pri vas lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napade lastne celice). Morda boste imeli tudi pogoste izbruhe avtoimunske bolezni, ki pa so v večini primerov blagi.

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

Zdravilo Tecentriq lahko povzroči nekatere neželene učinke, o katerih morate takoj obvestiti svojega zdravnika. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Zdravnika morate takoj obvestiti, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- vnetje pljuč (pnevmonitis): med simptomi so lahko novonastal kašelj ali poslabšanje kašlja, težko dihanje in bolečine v prsih;
- vnetje jeter (hepatitis): med simptomi so lahko porumenelost kože ali oči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, krvavitve ali podplutbe, temen urin in bolečine v trebuhu;
- vnetje črevesa (kolitis): med simptomi so lahko driska (vodeno, redko ali mehko blato), kri v blatu in bolečine v trebuhu;
- vnetje ščitnice, nadledvičnih žlez in hipofize (premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem), prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem), poslabšanje delovanja nadledvičnih žlez ali vnetje hipofize (hipofizitis)): med simptomi so lahko utrujenost, hujšanje,

- povečanje telesne mase, spremembe razpoloženja, izpadanje las; zaprtost, omotica, glavoboli, povečana žeja, povečano odvajanje urina in spremembe vida;
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z resnimi, včasih življenje ogrožajočimi težavami zaradi zakisanosti krvi, ki je posledica sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza): med simptomi so lahko večja lakota ali žeja kot po navadi, pogosto uriniranje, hujšanje, utrujenost ali težave z jasnim razmišljanjem, sapa, ki diši po sladkem ali sadnem, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja, slabost ali bruhanje, bolečine v želodcu ali globoko in hitro dihanje;
  - vnetje možganov (encefalitis) ali vnetje open, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane (meningitis): med simptomi so lahko togost vratu, glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bruhanje, občutljivost oči na svetlobo, zmedenost in zaspanost;
  - vnetje ali motnje živcev (nevropatija): med simptomi so lahko šibkost mišic rok in nog ali obraznih mišic, dvojni vid, težave z govorom in žvečenjem, omrtvičenost ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih;
  - vnetje hrbtenjače (mielitis): simptomi lahko vključujejo bolečino, nenormalne občutke, kot so otrplost, mravljinčenje, občutek mraza ali pekoč občutek, šibkost v rokah in nogah ter težave z mehurjem in črevesjem;
  - vnetje trebušne slinavke (pankreatitis): med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, slabost (siljenje na bruhanje) in bruhanje;
  - vnetje srčne mišice (miokarditis): med simptomi so lahko težko dihanje, zmanjšanje tolerance za vadbo, utrujenost, bolečina v prsih, otekanje gležnjev ali nog, neredno bitje srca, omedlevica;
  - vnetje ledvic (nefritis): med simptomi so lahko spremembe v izločanju urina in njegovi barvi, bolečina v medenici in otekanje telesa; vodi lahko v odpoved ledvic;
  - vnetje mišic (miozitis): med simptomi so lahko mišična šibkost, utrujenost po hoji ali stanju, spotikanje ali padanje in težave s požiranjem ali dihanjem;
  - hujšo reakcijo, povezano z infundiranjem zdravil (dogodki, ki se pojavijo med infuzijo ali v enem dnevu po infuziji): zvišana telesna temperatura, mrzlica, težko dihanje in zardevanje;
  - hudi kožni neželeni učinki, ki lahko vključujejo izpuščaj, srbenje, mehurje na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil;
  - vnetje osrčnika (vrečke, ki obdaja srce) z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje): simptomi so podobni tistim pri miokarditisu in lahko vključujejo bolečino v prsnem košu (običajno ostro bolečino v sprednjem delu prsnega koša, ki se v primeru vnetja osrčnika poslabša ob globokem dihanju ter izboljša ob sedenju in nagibu naprej), kašelj, neenakomeren srčni utrip, otekanje gležnjev, nog ali trebuha, zasoplost, utrujenost in omedlevica;
  - stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histiociti in limfociti, ki se borijo proti okužbam. To lahko povzroči različne simptome (hemofagocitno limfohistiocitozo): simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, večja nagnjenost k modricam kot običajno, nenormalnosti ledvic in težave s srcem.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika.

Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili. Vaš zdravnik:

- vam lahko da druga zdravila, da prepreči zaplete in zmanjša simptome,
- odloži dajanje naslednjega odmerka zdravila Tecentriq,
- konča vaše zdravljenje z zdravilom Tecentriq.

### **Preiskave in kontrole**

Pred zdravljenjem bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje. Prav tako boste med zdravljenjem opravljali preiskave krvi.

## Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smejo dobiti otroci ali mladostniki, mlajši od 18 let, saj varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq v tej starostni skupini še nista bili dokazani.

## Druga zdravila in zdravilo Tecentriq

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

## Nosečnost in kontracepcija

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.
- Če ste noseči, zdravila Tecentriq ne boste dobili, razen če vaš zdravnik meni, da je nujno. Vpliv zdravila Tecentriq pri nosečnicah namreč ni znan in zdravilo bi morda lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku.
- Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo:
  - medtem ko prejimate zdravljenje z zdravilom Tecentriq in
  - še 5 mesecev po zadnjem odmerku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Tecentriq zanosite, morate o tem obvestiti zdravnika.

## Dojenje

Ni znano, če zdravilo Tecentriq prehaja v materino mleko. Z zdravnikom se posvetujte, ali nehati dojit ali nehati z zdravljenjem z zdravilom Tecentriq.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se počutite utrujene, ne upravljajte vozil in strojev, dokler se ne počutite bolje.

## 3. Kako se daje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq vam bo dal zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka v bolnišnici ali ambulantni.

### Koliko zdravila Tecentriq boste dobili

Priporočeni odmerek je:

- 840 miligramov (mg) na dva tedna ali
- 1200 miligramov (mg) na tri tedne ali
- 1680 miligramov (mg) na štiri tedne.

### Kako uporabljati zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq se daje v veno (v obliki intravenske infuzije).

Prva infuzija, ki jo boste dobili, bo trajala 60 minut.

- Zdravnik vas bo med prvo infuzijo skrbno nadziral.
- Če med prvo infuzijo ne boste imeli reakcije na infundiranje, boste naslednje infuzije prejeli v 30 minutah.

### Kako dolgo traja zdravljenje

Zdravnik vam bo zdravilo Tecentriq dajal, vse dokler vam bo koristilo. Vendar pa je zdravljenje treba ukiniti, če postanejo neželeni učinki neobvladljivi.

#### **Če ste izpustili odmerek zdravila Tecentriq**

Če ste izpustili obisk pri zdravniku, ga obiščite takoj. Da bi bilo zdravljenje resnično učinkovito, je zelo pomembno, da nadaljujete s prejemanjem infuzij.

#### **Če ste prenehali dobivati zdravilo Tecentriq**

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Tecentriq, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja namreč lahko preneha tudi učinek zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravnika morate takoj obvestiti**, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov ali če se kakšen neželeni učinek poslabša. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili.

#### **Samostojna uporaba zdravila Tecentriq**

Ko so v kliničnih preskušanjih uporabljali samo zdravilo Tecentriq, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- občutek hude utrujenosti in pomanjkanja energije (izčrpanost)
- pomanjkanje energije
- srbenje kože
- driska
- bolečine v sklepih
- izpuščaj
- izguba apetita
- težko dihanje
- okužba sečil
- bolečina v hrbtu
- kašelj
- glavobol

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- nizka raven kisika, ki lahko povzroči težko dihanje, kar je posledica vnetja pljuč (hipoksija)
- bolečine v trebuhu
- bolečine v mišicah in kosteh
- vnetje jeter
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja jeter
- težko požiranje
- znižana koncentracija kalija (hipokaliemija) ali natrija (hiponatriemija) v krvi, kar pokažejo preiskave krvi

- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)
- alergijska reakcija (z infundiranjem povezana reakcija, preobčutljivost ali anafilaksija)
- gripi podobna bolezen
- mrzlica
- vnetje črevesa
- majhno število trombocitov, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k podplutbam ali krvavitvam
- visok krvni sladkor
- običajen prehlad (nazofaringitis)
- bolečina v ustih in žrelu
- suha koža ali suha usta
- nenormalen izvid preiskave ledvic (možna poškodba ledvic)
- prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem)
- vnetje osrčnika z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje)

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke
- omlitvenost ali paraliza, ki sta lahko znaka t. i. Guillain-Barréjevega sindroma
- vnetje open, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane
- nizka raven nadledvičnih hormonov
- sladkorna bolezen tipa 1 (vključno z diabetično ketoacidozo)
- vnetje mišic (miozitis)
- rdeče, suhe, luskaste zaplate odebeljene kože (luskavica)
- vnetje ledvic
- srbenje, mehurji na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil, ki so lahko hudi (hudi kožni neželeni učinki)

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- vnetje srčne mišice
- miastenija gravis, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic
- vnetje hipofize, ki se nahaja v možganskem dnu
- vnetje očesa (uveitis)
- hemofagocitna limfocitocitoza, stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histioci in limfociti, ki se borijo proti okužbam; to lahko povzroči različne simptome
- vnetje hrbtenjače (mielitis)
- oslabele obraznih živcev in mišic (pareza obraza)

**Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali** (neznana pogostnost: ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- vnetje sečnega mehurja; znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha

### **Uporaba zdravila Tecentriq v kombinaciji z zdravili proti raku**

Ko so v kliničnih preskušanjih uporabljali zdravilo Tecentriq v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- majhno število rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči utrujenost in težko dihanje
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, ki lahko poveča tveganje za okužbo (nevtropenija, levkopenija)
- majhno število trombocitov, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k podplutbam ali krvavitvam (trombocitopenija)
- zaprtost

- okvara živcev, ki ima lahko za posledico omrtvičenost, bolečine in/ali poslabšanje zmožnosti gibanja (periferna nevropatija)
- premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)
- izguba apetita
- težko dihanje
- driska
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- srbenje kože
- izpuščaj
- bolečine v sklepih
- občutek hude utrujenosti (izčrpanost)
- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- kašelj
- bolečine v mišicah in kosteh
- bruhanje
- bolečina v hrbtu
- pomanjkanje energije
- okužba pljuč
- običajen prehlad (nazofaringitis)
- izpadanje las
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- otekanje rok ali nog

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- znižana koncentracija kalija (hipokaliemija) ali natrija (hiponatriemija) v krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- vnetje ust ali ustnic
- hripavost (disfonija)
- nizka vrednost magnezija (hipomagneziemija), ki lahko povzroči šibkost in mišične krče kot tudi omrtvičenost in bolečine v rokah in nogah
- beljakovine v urinu (proteinurija)
- omedlevica
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja jeter
- spremembe zaznavanja okusa (disgevizija)
- zmanjšano število limfocitov (vrste belih krvnih celic), ki je povezano s povečanim tveganjem za okužbo
- nenormalni izvidi preiskav ledvic (možna okvara ledvic)
- prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem)
- omotica
- z infundiranjem povezane reakcije
- huda okužba krvi (sepsa)

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- rdeče, suhe, luskaste zaplate odebeljene kože (luskavica)
- srbenje, mehurji na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil, ki so lahko hudi (hudi kožni neželeni učinki)
- vnetje osrčnika z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje)

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- hemofagocitna limfohistiocitoza, stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histioci in limfociti, ki se borijo proti okužbam; to lahko povzroči različne simptome
- oslabelost obraznih živcev in mišic (pareza obraza)

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali se kakšen neželen učinek poslabša, morate takoj obvestiti zdravnika.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Tecentriq**

Zdravilo Tecentriq bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulanti. Podrobnosti shranjevanja so:

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
- Viala shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Razredčene raztopine ne shranjujte dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali dlje kot 8 ur pri sobni temperaturi ( $\leq 25$  °C), razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.
- Zdravila ne uporabljajte, če je motno, obarvano ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo zavrgel vso zdravilo, ki se ne uporablja več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tecentriq**

- Učinkovina je atezolizumab. En mililiter vsebuje 60 mg atezolizumaba.  
Ena 14-ml viala vsebuje 840 mg atezolizumaba.  
Ena 20-ml viala vsebuje 1200 mg atezolizumaba.
- Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, koncentrirana očetna kislina, saharoza, polisorbit 20 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Tecentriq in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tecentriq je koncentrat za raztopino za infundiranje. Je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Tecentriq je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 stekleno vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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



## **Proizvajalec**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. O.  
Tel: +420 – 2 20382111

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 – 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 – 039 2471

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

---

## **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

### Navodila za redčenje

Za priporočeni 840-mg odmerek: 14 ml koncentrata zdravila Tecentriq odzemetite iz vial in ga razredčite v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Za priporočeni 1200-mg odmerek: 20 ml koncentrata zdravila Tecentriq odzemetite iz vial in ga razredčite v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Za priporočeni 1680-mg odmerek: 28 ml koncentrata zdravila Tecentriq odzemetite iz dveh vial zdravila Tecentriq 840 mg in ga razredčite v infuzijski vrečki iz polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polietilena (PE) ali polipropilena (PP), ki vsebuje 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. Vrečko z raztopino je treba previdno obračati, da bi preprečili penjenje raztopine. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba takoj infundirati.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite, da je raztopina spremenjene barve ali da so v njej delci, je ne smete uporabiti.

Inkompatibilnosti med zdravilom Tecentriq in intravenskimi vrečkami iz PVC, PO, PE ali PP niso opazili. Poleg tega niso opazili nobenih inkompatibilnosti z vmesnim filtrom membrane, sestavljene iz polietersulfona ali polisulfona, infuzijskimi seti in drugimi infuzijskimi pripomočki, izdelanimi iz PVC, PE, polibutadiena ali polieteruretana. Uporaba linijskega membranskega filtra ni obvezna.

### Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 24 ur pri temperaturi  $\leq 30$  °C in do 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C od časa priprave.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur pri sobni temperaturi ( $\leq 25$  °C), razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### Način uporabe

Zdravilo Tecentriq je namenjeno za intravensko uporabo. Infuzije se ne sme dajati z intravensko ali bolusno injekcijo.

Začetni odmerek zdravila Tecentriq je treba dajati 60 minut. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vse nadaljnje infuzije dati v 30 minutah.

Drugih zdravil ne dajate sočasno z isto infuzijsko linijo.

### Odstranjevanje

Odlaganje zdravila Tecentriq v okolje je treba omejiti na najmanjšo mero. Neparabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### Tecentriq 1875 mg koncentrat za raztopino za injiciranje

atezolizumab

**Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq
3. Kako se daje zdravilo Tecentriq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tecentriq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Tecentriq in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq je zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj, ki vsebuje učinkovino atezolizumab.

- Spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa.
- Monoklonsko protitelo je vrsta beljakovine in je zgrajeno tako, da prepozna specifično tarčo v telesu in se nanjo veže.
- To protitelo lahko vašemu imunskemu sistemu pomaga v boju proti raku.

##### Za kaj uporabljamo zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- vrste raka mehurja, ki se imenuje urotelijski karcinom,
- vrste raka pljuč, ki se imenuje nedrobnocelični rak pljuč,
- vrste raka pljuč, ki se imenuje drobnocelični rak pljuč,
- vrste raka dojke, ki se imenuje trojno negativni rak dojke,
- vrste raka jeter, ki se imenuje hepatocelularni karcinom.

Bolniki lahko prejmejo zdravilo Tecentriq, če se je rak razširil v druge dele telesa ali ponovil po predhodnem zdravljenju.

Bolniki lahko prejmejo zdravilo Tecentriq, če se rak ni razširil v druge dele telesa in bo zdravljenje uporabljeno po operaciji in kemoterapiji. Zdravljenje po operaciji imenujemo adjuvantno zdravljenje.

Zdravilo Tecentriq se lahko daje v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil proti raku, ki jih morda prejimate. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

## Kako deluje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq deluje tako, da se v telesu veže na specifično beljakovino, imenovano ligand za programirano celično smrt 1 (PD-L1). Ta beljakovina zavira imunski (obrambni) sistem telesa, s čimer ščiti rakave celice pred napadom imunskih celic. Z vezavo na to beljakovino zdravilo Tecentriq vašemu imunskemu sistemu pomaga premagovati raka.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Tecentriq

### Zdravila Tecentriq ne smete dobiti:

- če ste alergični na atezolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Tecentriq se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate kakšno avtoimunsko bolezen (bolezen, pri kateri telo napade svoje lastne celice),
- so vam povedali, da se vam je rak razširil v možgane,
- ste kdaj imeli vnetje pljuč (pljučnico),
- imate ali ste imeli kronično virusno okužbo jeter, vključno s hepatitisom B (HBV) ali hepatitisom C (HCV),
- imate okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS),
- imate pomembno srčno-žilno bolezen, bolezen krvi ali poškodbo organa zaradi nezadostnega pretoka krvi,
- ste imeli resne neželene učinke zaradi drugih zdravljenj s protitelesi, ki pomagajo vašemu imunskemu sistemu, da premaguje raka,
- ste dobili zdravila za spodbudo imunskega sistema,
- ste dobili zdravila za zavrtje imunskega sistema,
- ste se cepili z živim, oslavljenim cepivom,
- ste v preteklih dveh tednih prejeli zdravila za zdravljenje okužb (antibiotike).

Zdravilo Tecentriq deluje na imunski sistem. V določenih delih telesa lahko povzroči vnetje. Tveganje za te neželene učinke je pri vas lahko večje, če že imate avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napade lastne celice). Morda boste imeli tudi pogoste izbruhe avtoimunske bolezni, ki pa so v večini primerov blagi.

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Tecentriq.

Zdravilo Tecentriq lahko povzroči nekatere neželene učinke, o katerih morate takoj obvestiti svojega zdravnika. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Zdravnika morate takoj obvestiti, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- vnetje pljuč (pnevmonitis): med simptomi so lahko novonastal kašelj ali poslabšanje kašlja, težko dihanje in bolečine v prsih;
- vnetje jeter (hepatitis): med simptomi so lahko porumenelost kože ali oči, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, krvavitve ali podplutbe, temen urin in bolečine v trebuhu;
- vnetje črevesa (kolitis): med simptomi so lahko driska (vodeno, redko ali mehko blato), kri v blatu in bolečine v trebuhu;
- vnetje ščitnice, nadledvičnih žlez in hipofize (premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem), prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem), poslabšanje delovanja nadledvičnih žlez ali vnetje hipofize (hipofizitis)): med simptomi so lahko utrujenost, hujšanje,

- povečanje telesne mase, spremembe razpoloženja, izpadanje las; zaprtost, omotica, glavoboli, povečana žeja, povečano odvajanje urina in spremembe vida;
- sladkorna bolezen tipa 1, vključno z resnimi, včasih življenje ogrožajočimi težavami zaradi zakisanosti krvi, ki je posledica sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza): med simptomi so lahko večja lakota ali žeja kot po navadi, pogosto uriniranje, hujšanje, utrujenost ali težave z jasnimi razmišljanjem, sapa, ki diši po sladkem ali sadnem, sladek ali kovinski okus v ustih ali drugačen vonj urina ali znoja, slabost ali bruhanje, bolečine v želodcu ali globoko in hitro dihanje;
  - vnetje možganov (encefalitis) ali vnetje oten, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane (meningitis): med simptomi so lahko togost vratu, glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bruhanje, občutljivost oči na svetlobo, zmedenost in zaspanost;
  - vnetje ali motnje živcev (nevropatija): med simptomi so lahko šibkost mišic rok in nog ali obraznih mišic, dvojni vid, težave z govorom in žvečenjem, omrtvičenost ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih;
  - vnetje hrbtenjače (mielitis): simptomi lahko vključujejo bolečino, nenormalne občutke, kot so otrplost, mravljinčenje, občutek mraza ali pekoč občutek, šibkost v rokah in nogah ter težave z mehurjem in črevesjem;
  - vnetje trebušne slinavke (pankreatitis): med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, slabost (siljenje na bruhanje) in bruhanje;
  - vnetje srčne mišice (miokarditis): med simptomi so lahko težko dihanje, zmanjšanje tolerance za vadbo, utrujenost, bolečina v prsih, otekanje gležnjev ali nog, neredno bitje srca, omedlevica;
  - vnetje ledvic (nefritis): med simptomi so lahko spremembe v izločanju urina in njegovi barvi, bolečina v medenici in otekanje telesa; vodi lahko v odpoved ledvic;
  - vnetje mišic (miozitis): med simptomi so lahko mišična šibkost, utrujenost po hoji ali stanju, spotikanje ali padanje in težave s požiranjem ali dihanjem;
  - hujšo reakcijo, povezano z infundiranjem zdravil (dogodki, ki se pojavijo med injekcijo ali v enem dnevu po injekciji): zvišana telesna temperatura, mrzlica, težko dihanje in zardevanje;
  - hudi kožni neželeni učinki, ki lahko vključujejo izpuščaj, srbenje, mehurje na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil;
  - vnetje osrčnika (vrečke, ki obdaja srce) z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje): simptomi so podobni tistim pri miokarditisu in lahko vključujejo bolečino v prsnem košu (običajno ostro bolečino v sprednjem delu prsnega koša, ki se v primeru vnetja osrčnika poslabša ob globokem dihanju ter izboljša ob sedenju in nagibu naprej), kašelj, neenakomeren srčni utrip, otekanje gležnjev, nog ali trebuha, zasoplost, utrujenost in omedlevica;
  - stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histiociti in limfociti, ki se borijo proti okužbam. To lahko povzroči različne simptome (hemofagocitno limfocitocitozo): simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, večja nagnjenost k modricam kot običajno, nenormalnosti ledvic in težave s srcem.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika.

Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili. Vaš zdravnik:

- vam lahko da druga zdravila, da prepreči zaplete in zmanjša simptome,
- odloži dajanje naslednjega odmerka zdravila Tecentriq,
- konča vaše zdravljenje z zdravilom Tecentriq.

### **Preiskave in kontrole**

Pred zdravljenjem bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje. Prav tako boste med zdravljenjem opravljali preiskave krvi.

## Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smejo dobiti otroci ali mladostniki, mlajši od 18 let, saj varnost in učinkovitost zdravila Tecentriq v tej starostni skupini še nista bili dokazani.

## Druga zdravila in zdravilo Tecentriq

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

## Nosečnost in kontracepcija

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.
- Če ste noseči, zdravila Tecentriq ne boste dobili, razen če vaš zdravnik meni, da je nujno. Vpliv zdravila Tecentriq pri nosečnicah namreč ni znan in zdravilo bi morda lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku.
- Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo:
  - medtem ko prejimate zdravljenje z zdravilom Tecentriq in
  - še 5 mesecev po zadnjem odmerku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Tecentriq zanosite, morate o tem obvestiti zdravnika.

## Dojenje

Ni znano, če zdravilo Tecentriq prehaja v materino mleko. Z zdravnikom se posvetujte, ali nehati dojit ali nehati z zdravljenjem z zdravilom Tecentriq.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tecentriq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se počutite utrujene, ne upravljajte vozil in strojev, dokler se ne počutite bolje.

## 3. Kako se daje zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq vam bo dal zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

### Koliko zdravila Tecentriq boste dobili

Priporočeni odmerek zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je 1875 mg na vsake tri tedne.

### Kako uporabljati zdravilo Tecentriq

Zdravilo Tecentriq se uporablja kot podkožna injekcija (subkutana injekcija).

- Injekcijo boste dobili v stegno v približno 7 minutah.
- Mesto injiciranja bodo izmenično menjali med levim in desnim stegnom.
- Zdravnik ali medicinska sestra bosta poskrbela, da bo vsaka injekcija uporabljena na novem mestu (vsaj 2,5 cm stran od prejšnjega mesta injiciranja) in kjer koža ni pordela, podpluta, občutljiva ali zatrdela.
- Za injiciranje drugih zdravil je treba uporabiti druga mesta.

### Kako dolgo traja zdravljenje

Zdravnik vam bo zdravilo Tecentriq dajal, vse dokler vam bo koristilo. Vendar pa je zdravljenje treba ukiniti, če postanejo neželeni učinki neobvladljivi.

## **Če ste izpustili odmerek zdravila Tecentriq**

Če ste izpustili obisk pri zdravniku, ga obiščite takoj. Da bi bilo zdravljenje resnično učinkovito, je zelo pomembno, da nadaljujete s prejemanjem infuzij.

## **Če ste prenehali dobivati zdravilo Tecentriq**

Ne prenehajte zdravljenja z zdravilom Tecentriq, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja namreč lahko preneha tudi učinek zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravnika morate takoj obvestiti**, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov ali če se kakšen neželen učinek poslabša. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo še tedne ali mesece po zadnjem odmerku zdravila. Ne poskušajte se zdraviti sami z drugimi zdravili.

### **Samostojna uporaba zdravila Tecentriq**

Ko so v kliničnih preskušanjih uporabljali samo zdravilo Tecentriq, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- občutek hude utrujenosti in pomanjkanja energije (izčrpanost)
- pomanjkanje energije
- srbenje kože
- driska
- bolečine v sklepih
- izpuščaj
- izguba apetita
- težko dihanje
- okužba sečil
- bolečina v hrbtu
- kašelj
- glavobol

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje pljuč (pnevmonitis)
- nizka raven kisika, ki lahko povzroči težko dihanje, kar je posledica vnetja pljuč (hipoksija)
- bolečine v trebuhu
- bolečine v mišicah in kosteh
- vnetje jeter
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja jeter
- težko požiranje
- znižana koncentracija kalija (hipokaliemija) ali natrija (hiponatriemija) v krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)



- alergijska reakcija (z infundiranjem povezana reakcija, preobčutljivost ali anafilaksija)
- gripi podobna bolezen
- mrzlica
- vnetje črevesa
- majhno število trombocitov, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k podplutbam ali krvavitvam
- visok krvni sladkor
- običajen prehlad (nazofaringitis)
- bolečina v ustih in žrelu
- suha koža ali suha usta
- nenormalen izvid preiskave ledvic (možna poškodba ledvic)
- prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem)
- vnetje osrčnika z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje)
- lokalna reakcija na mestu injiciranja

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke
- omrtničenost ali paraliza, ki sta lahko znaka t. i. Guillain-Barréjevega sindroma
- vnetje open, ki obdajajo hrbtenjačo in možgane
- nizka raven nadledvičnih hormonov
- sladkorna bolezen tipa 1 (vključno z diabetično ketoacidozo)
- vnetje mišic (miozitis)
- rdeče, suhe, luskaste zaplate odebeljene kože (luskavica)
- vnetje ledvic
- srbenje, mehurji na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil, ki so lahko hudi (hudi kožni neželeni učinki)

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- vnetje srčne mišice
- miastenija gravis, bolezen, ki lahko povzroči šibkost mišic
- vnetje hipofize, ki se nahaja v možganskem dnu
- vnetje očesa (uveitis)
- hemofagocitna limfohistiocitoza, stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histioci in limfociti, ki se borijo proti okužbam; to lahko povzroči različne simptome
- vnetje hrbtenjače (mielitis)
- oslabeledlost obraznih živcev in mišic (pareza obraza)

**Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali z neznano pogostnostjo** (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- vnetje sečnega mehurja; znaki in simptomi lahko vključujejo pogosto in/ali boleče uriniranje, nujno potrebo po uriniranju, kri v urinu, bolečino ali pritisk v spodnjem delu trebuha

### **Uporaba zdravila Tecentriq v kombinaciji z zdravili proti raku**

Ko so v kliničnih preskušanjih uporabljali zdravilo Tecentriq v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- majhno število rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči utrujenost in težko dihanje
- majhno število belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, ki lahko poveča tveganje za okužbo (nevtropenija, levkopenija)
- majhno število trombocitov, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k podplutbam ali krvavitvam (trombocitopenija)
- zaprtost
- okvara živcev, ki ima lahko za posledico omrtničenost, bolečine in/ali poslabšanje zmognosti

- gibanja (periferna nevropatija)
- premajhno delovanje žleze ščitnice (hipotiroidizem)
- izguba apetita
- težko dihanje
- driska
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- srbenje kože
- izpuščaji
- bolečine v sklepih
- občutek hude utrujenosti (izčrpanost)
- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- kašelj
- bolečine v mišicah in kosteh
- bruhanje
- bolečina v hrbtu
- pomanjkanje energije
- okužba pljuč
- običajen prehlad (nazofaringitis)
- izpadanje las
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- otekanje rok ali nog

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znižana koncentracija kalija (hipokaliemija) ali natrija (hiponatriemija) v krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- vnetje ust ali ustnic
- hripavost (disfonija)
- nizka vrednost magnezija (hipomagneziemija), ki lahko povzroči šibkost in mišične krče kot tudi omrtvičenost in bolečine v rokah in nogah
- beljakovine v urinu (proteinurija)
- omedlevica
- zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja jeter
- spremembe zaznavanja okusa (disgeuzija)
- zmanjšano število limfocitov (vrste belih krvnih celic), ki je povezano s povečanim tveganjem za okužbo
- nenormalni izvidi preiskav ledvic (možna okvara ledvic)
- prekomerno delovanje žleze ščitnice (hipertiroidizem)
- omotica
- z infundiranjem povezane reakcije
- huda okužba krvi (sepsa)

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- rdeče, suhe, luskaste zaplate odebeljene kože (luskavica)
- srbenje, mehurji na koži, luščenje kože oziroma rane in/ali razjede v ustih ali na sluznicah nosu, grla ali območja spolovil, ki so lahko hudi (hudi kožni neželeni učinki)
- vnetje osrčnika z nabiranjem tekočine v nekaterih primerih (perikardialne motnje)

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- hemofagocitna limfohistiocitoza, stanje, pri katerem imunski sistem tvori preveč celic, imenovanih histioci in limfociti, ki se borijo proti okužbam; to lahko povzroči različne simptome
- oslabele obraznih živcev in mišic (pareza obraza)

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali se kakšen neželen učinek poslabša, morate takoj obvestiti zdravnika.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Tecentriq**

Zdravilo Tecentriq bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulanti. Podrobnosti shranjevanja so:

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
- Viala shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne uporabljajte, če je motno, obarvano ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo zavrnil vsa zdravila, ki se ne uporabljajo več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tecentriq**

- Učinkovina je atezolizumab. 1 ml vsebuje 125 mg atezolizumaba. Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1875 mg atezolizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-metionin, očetna kislina, saharoza, polisorbit 20, rekombinantna humana hialuronidaza (rHuPH20) in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Tecentriq in vsebina pakiranja**

Zdravilo Tecentriq je raztopina za injiciranje. Je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Zdravilo Tecentriq je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 stekleno vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. O.  
Tel: +420 – 2 20382111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 – 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 – 039 2471

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

---

## **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Za preprečitev napak z zdravilom je pomembno preveriti nalepke vial in tako zagotoviti, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je bila predpisana.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvano.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je za uporabo pripravljena raztopina, ki je NE SMETE redčiti ali mešati z drugimi zdravili.

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje je namenjeno samo za enkratno uporabo in ga mora pripraviti zdravstveni delavec.

Med zdravilom Tecentriq raztopina za injiciranje in polipropilenom (PP), polikarbonatom (PC), nerjavnim jeklom (SS), polivinilkloridom (PVC) in poliuretani (PU) niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

### Priprava injekcijske brizge

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo Tecentriq raztopino za injiciranje uporabiti takoj po prenosu iz vial v injekcijsko brizgo, saj zdravilo ne vsebuje protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov.

- Vzemite vialo iz hladilnika in počakajte, da se raztopina ogreje na sobno temperaturo.
- S sterilno brizgo in iglo za prenos (priporočljiva velikost 18G) potegnite iz vial celotno vsebino raztopine za injiciranje zdravila Tecentriq.
- Odstranite iglo za prenos in namestite komplet za subkutano infundiranje (npr. s krilci/metuljčkom) z iglo 23-25G za injiciranje iz nerjavnega jekla. Za dajanje uporabite komplet za subkutano infundiranje, katerega rezidualni volumen NE PRESEGA 0,5 ml.
- Linijo za subkutano infundiranje napolnite z raztopino zdravila, da boste iz linije odstranili zrak; ustavite, preden tekočina doseže iglo.
- Preverite, da brizga, potem ko ste jo napolnili in iz nje odstranili morebitno odvečno količino raztopine, vsebuje natanko 15 ml raztopine.
- Injicirajte takoj, da boste preprečili zamašitev igle. NE SHRANJUJTE pripravljene brizge, nameščene na že napolnjeni komplet za subkutano infundiranje.

Če odmerek ni uporabljen takoj, glejte odlomek "Shranjevanje injekcijske brizge", spodaj.

### Shranjevanje injekcijske brizge

- Če raztopina ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.
- Če odmerek ni uporabljen takoj, z aseptično tehniko potegnite celotno vsebino zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje iz vial v injekcijsko brizgo z upoštevanjem volumna odmerka (15 ml) in volumna za polnjenje kompleta za subkutano infundiranje. Iglo za prenos zamenjajte s pokrovčkom za zapiranje brizge. NE NAMESTITE kompleta za subkutano infundiranje za shranjevanje.
- Pripravljeno injekcijsko brizgo lahko shranjujete do 30 dni od časa priprave pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in 8 ur pri temperaturi ≤ 30 °C na difuzni dnevni svetlobi.
- Če je injekcijska brizga shranjena v hladilniku, pred uporabo pustite, da doseže sobno temperaturo.

### Način uporabe

Zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano.

Pred injiciranjem vzemite zdravilo Tecentriq raztopina za injiciranje iz hladilnika in pustite, da se raztopina ogreje na sobno temperaturo. Za navodila o uporabi in ravnanju z raztopino za injiciranje zdravila Tecentriq pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

V približno 7 minutah dajte 15 ml raztopine zdravila Tecentriq za injiciranje subkutano v stegno. Priporočljiva je uporaba kompleta za subkutano infundiranje (npr. s krilci/metuljčkom). Bolniku NE APLICIRAJTE preostale zadržane količine v sistemu (cevki).

Zdravilo je treba izmenično injicirati samo v levo in desno stegno. Vsako novo injekcijo je treba dati vsaj 2,5 cm proč od prejšnjega mesta in nikoli v predele, kjer je koža pordela, podpluta, občutljiva ali zatrdela. Med zdravljenjem z zdravilom Tecentriq raztopina za injiciranje je treba druga zdravila za subkutano uporabo po možnosti injicirati na druga mesta.

### Odstranjevanje

Odlaganje zdravila Tecentriq v okolje je treba omejiti na najmanjšo mero. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.