

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna 14ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje 840 mg atezolizumabu*.

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna 20ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje 1 200 mg atezolizumabu*.

Po naředění (viz bod 6.6) má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s upravenou funkcí Fc domény produkovaná ovariálními buňkami čínského křečika technologií rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Roztok má pH 5,5 – 6,1 a osmolalitu 129 – 229 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Uroteliální karcinom (UC)

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC:

- po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo
- u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$ (viz bod 5.1).

Časně stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem rekurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (viz kritéria k určení stadia v bodě 5.1).

Pokročilý NSCLC

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci

s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, kteří nejsou způsobilí k léčbě na bázi platiny (výběrová kritéria viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také před podáním přípravku Tecentriq (viz bod 5.1) podávána cílená léčba.

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC) (viz bod 5.1).

Triple negativní karcinom prsu (TNBC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 ≥ 1 % a kteří neabsolvovali předchozí chemoterapii metastazujícího onemocnění.

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným HCC, kteří dosud neužívali systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahájení podávání přípravku Tecentriq a dohled nad jeho podáváním musejí provádět lékaři se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Testování PD-L1 u pacientů s UC nebo TNBC nebo NSCLC

Přípravek Tecentriq v monoterapii

Je-li to uvedeno v indikaci, volbu pacientů k léčbě přípravkem Tecentriq na základě exprese PD-L1 je třeba potvrdit validovaným testem (viz body 4.1 a 5.1.)

Přípravek Tecentriq v kombinované terapii

Pacienti, kteří dosud neabsolvovali léčbu TNBC, mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tecentriq je buď 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny **nebo** 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny, jak je uvedeno v tabulce 1.

Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie (viz také bod 5.1).

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Tecentriq podávaná intravenózně

Indikace	Doporučená dávka a dávkovací schéma	Délka léčby
Přípravek Tecentriq v monoterapii		
1. linie léčby UC	• 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
1. linie léčby metastazujícího NSCLC		
1. linie léčby NSCLC při nezpůsobilosti k léčbě na bázi platiny		
Časné stadium NSCLC	• 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny	Po dobu 1 roku do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Léčba delší než 1 rok nebyla studována.
2. linie léčby UC	• 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny	Do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity
2. linie léčby NSCLC		
Přípravek Tecentriq v kombinované terapii		
1. linie léčby neskvamózního NSCLC s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou	Úvodní a udržovací fáze: • 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 nebo 6 cyklů): Bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina se podávají každé tři týdny. Udržovací fáze (bez chemoterapie): Bevacizumab každé 3 týdny	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresu onemocnění byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresu onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresu onemocnění.
1. linie léčby neskvamózního NSCLC s nab-paklitaxelem a karboplatinou	Úvodní a udržovací fáze: • 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny	Do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresu onemocnění byly

Indikace	Doporučená dávka a dávkovací schéma	Délka léčby
	Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 nebo 6 cyklů): Nab-paklitaxel a karboplatina se podávají ve dnu 1; nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15 každého 3týdenního cyklu.	pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresse onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresi onemocnění
1. linie léčby ES-SCLC s karboplatinou a etoposidem	Úvodní a udržovací fáze: • 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 cykly): Karboplatina, a pak etoposid se podávají ve dnu 1; etoposid se podává navíc ve dnech 2 a 3 každého 3týdenního cyklu.	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresi onemocnění byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresse onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresi onemocnění.
1. linie léčby neresekovatelného lokálně pokročilého nebo metastazujícího TNBC s nab-paklitaxelem	• 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat před nab-paklitaxelem. Nab-paklitaxel se podává v dávce 100 mg/m² ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu.	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
Pokročilý nebo neresekovatelný HCC s bevacizumabem	• 840 mg každé 2 týdny nebo • 1 200 mg každé 3 týdny nebo • 1 680 mg každé 4 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat před bevacizumabem. Bevacizumab se podává v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny.	Do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Opoždění nebo vynechání dávek

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Tecentriq, má být podána co nejdříve. Je nutné upravit plán podávání, aby byl mezi dávkami zachován vhodný interval.

Úprava dávky v průběhu léčby

Snižování dávky přípravku Tecentriq se nedoporučuje.

Odložení nebo ukončení dávkování (viz také body 4.4 a 4.8)

Tabulka 2: Doporučení pro úpravy dávkování přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů bez HCC	Stupeň 2: (ALT nebo AST > 3 až 5násobek horního limitu normy [ULN]) <i>nebo</i> bilirubin v krvi $> 1,5$ až 3násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4: (ALT nebo AST > 5 násobek ULN) <i>nebo</i> bilirubin v krvi > 3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů s HCC	Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT v normálním rozmezí a zvýší se na > 3 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT > 1 až ≤ 3 násobek ULN a zvýší se na > 5 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT > 3 až ≤ 5 násobek ULN a zvýší se na > 8 až ≤ 10 násobek ULN	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
	Pokud se hodnoty AST/ALT zvýší na > 10násobek ULN <i>nebo</i> se celkový bilirubin zvýší na > 3násobek ULN	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Kolitida	Průjem stupně 2 nebo 3 (zvýšení o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) <i>nebo</i> symptomatická kolitida	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Průjem nebo kolitida stupně 4 (život ohrožující; je indikována okamžitá intervence)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq <u>Hypotyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány substituční léčbou hormonu štítné žlázy a hladiny TSH klesají <u>Hypertyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány antityroidními léčivými přípravky a funkce štítné žlázy se zlepšuje
Adrenální insuficience	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Zánět hypofýzy	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Diabetes mellitus 1. typu	Hyperglykemie stupně 3 nebo 4 (glykemie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, až bude dosažena metabolická kontrola na substituční léčbě inzulinem
Vyrážka/závažné kožní nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo při podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) ¹	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo při průkazu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ¹	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myastenický syndrom/myastenia gravis, syndrom Guillainův-Barrého, meningoencefalitida a paréza n. facialis	Stupeň 1 nebo 2 parézy n. facialis	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže příznaky vymizí. Pokud se příhoda při vysazení přípravku Tecentriq zcela nevyřeší, natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
	Všechny stupně myastenického syndromu/myastenia gravis, syndromu Guillainův-Barrého a meningoencefalitidy nebo stupeň 3 nebo 4 parézy n. facialis	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myelitida	Stupeň 2, 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Pankreatitida	Zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (> 2násobek ULN) nebo pankreatitida stupně 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže dojde v průběhu 12 týdnů ke zlepšení hladin sérové amylázy a lipázy na stupeň 0 nebo 1, nebo vymizení příznaků pankreatitidy a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo rekurentní pankreatitida jakéhokoli stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myokarditida	Stupeň 2 nebo vyšší	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Nefritida	Stupeň 2 (hodnota kreatininu $>1,5 - 3,0x$ oproti výchozí hodnotě nebo $>1,5 - 3,0$ násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4 (hodnota kreatininu $> 3,0x$ oproti výchozí hodnotě nebo >3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Myozitida	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq
	Stupeň 4 nebo opakující se myozitida stupně 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Perikardiální poruchy	Perikarditida stupně 1	Nepodávejte přípravek Tecentriq ²
	Stupeň 2 nebo vyšší	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza	Suspektní hemofagocytyjící lymfohistiocytóza ¹	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Ostatní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo stupeň 3	Nepodávejte, dokud nedojde ke zlepšení nežádoucích účinků během 12 týdnů na stupeň 0-1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq (s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí)
Ostatní nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Snižte rychlost infuze nebo ji přerušte. Léčbu lze obnovit, až se stav upraví.
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot.

Poznámka: Stupně toxicity mají být hodnoceny podle aktuální verze kritérií „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI-CTCAE).

¹ Bez ohledu na závažnost

² Proved'te podrobné kardiologické vyšetření, abyste určili etiologii a odpovídající léčbu

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Na základě rozboru populační farmakokinetiky nejsou u pacientů ve věku ≥ 65 let nutné žádné úpravy dávkování přípravku Tecentriq (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti asijského původu

Na základě zvýšených hematologických toxicit, které byly u pacientů asijského původu pozorovány ve studii IMpower150, je doporučena úvodní dávka paklitaxelu 175 mg/m² každé tři týdny.

Porucha funkce ledvin

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutné žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2.). Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Porucha funkce jater

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nutné žádné úpravy dávkování. Přípravek Tecentriq nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2.).

Výkonnostní stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 byli vyloučeni z klinických studií uTNBC, ES-SCLC, u 2. linie léčby UC a HCC (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je pacientovi podávána správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní), jak je předepsáno.

Intravenózní forma přípravku Tecentriq není určena k subkutánnímu podání a musí být podávána pouze intravenózní infuzí. Infuze nesmí být podávány jako rychlá (push) intravenózní injekce nebo bolus.

Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut.

Návod k naředění a zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Byly pozorovány imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky u atezolizumabu mohou nastat po poslední dávce atezolizumabu.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 mají být kortikosteroidy postupně vysazovány po dobu ≥ 1 měsíce. Podle omezených údajů z klinických studií lze zvážit podávání jiných systémových imunosupresiv u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nelze kontrolovat užíváním systémových kortikosteroidů.

Podávání atezolizumabu musí být natrvalo ukončeno u všech imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3, které se opakují, a u všech imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 4 s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s již dříve existujícím autoimunitním onemocněním (AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí po léčbě inhibitory kontrolních bodů (checkpoint inhibitory) může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již dříve existujícího AID. Kromě toho se často vyskytla vzplanutí základního AID, ale většina z nich byla lehká a zvládnutelná.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy a mají být vyloučeny jiné možné příčiny než imunitně zprostředkovaná pneumonitida.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při pneumonitidě stupně 2 a má být zahájeno podávání prednisonu v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, má být dávka kortikosteroidů v průběhu ≥ 1 měsíce snižována. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při pneumonitidě stupně 3 nebo 4.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy hepatitidy, z nichž některé vedly k fatálním následkům (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky hepatitidy.

Před zahájením léčby, opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem a podle potřeby na základě klinického posouzení mají být sledovány hodnoty aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu.

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud bude stupeň 2 (ALT nebo AST >3 až 5násobek ULN nebo krevní bilirubin $>1,5$ až 3násobek ULN) přetrvávat po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání prednisonu v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na $\leq$ stupeň 1, kortikosteroidy mají být v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u stupně 3 nebo 4 (ALT nebo AST >5 násobek ULN nebo krevní bilirubin >3 x ULN).

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší z výchozího normálního rozmezí na >3 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >1 až ≤ 3 násobek ULN na >5 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >3 až ≤ 5 násobek ULN na >8 až ≤ 10 násobek ULN a přetrvává po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání prednisonu v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na stupeň ≤ 1 , mají být kortikosteroidy v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň ≤ 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší na >10 násobek ULN nebo pokud celkový bilirubin stoupne na >3 násobek ULN).

Imunitně zprostředkovaná kolitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy průjmu nebo kolitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky a příznaky kolitidy.

Léčba atezolizumabem má být ukončena u průjmu stupně 2 nebo 3 (zvýšení počtu o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) nebo kolitidy (symptomatické). U průjmu nebo kolitidy stupně 2, pokud příznaky přetrvávají > 5 dnů nebo se vrací, má být zahájena léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. U průjmu nebo kolitidy stupně 3 má být zahájena intravenózní léčba kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má být léčba převedena na prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávku. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy po dobu ≥ 1 měsíce postupně snižovány. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav zlepší v průběhu 12 týdnů na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u průjmu nebo kolitidy stupně 4 (život ohrožující; je indikovaná urgentní intervence). Je třeba vzít v úvahu perforaci trávicího traktu spojenou s kolitidou jako možnou komplikaci.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována hypotyreóza, hypertyreóza, insuficience nadledvin, zánět hypofýzy a diabetes mellitus 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky endokrinopatií. Před zahájením léčby a opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem mají být sledovány funkce štítné žlázy. U pacientů s odchylkami funkce štítné žlázy při zahájení má být zvážena vhodná léčba.

Asymptomatictí pacienti s odchylkami v testech funkce štítné žlázy mohou dostávat atezolizumab. U symptomatické hypotyreózy má být atezolizumab vysazen a má být podle potřeby zahájena substituční léčba hormony štítné žlázy. Izolovanou hypotyreózu lze léčit substituční léčbou bez kortikosteroidů. U symptomatické hypertyreózy má být atezolizumab vysazen a podle potřeby má být zahájena léčba antityroidními přípravky. Léčba atezolizumabem může být znovu zahájena, když jsou příznaky kontrolovány a funkce štítné žlázy se zlepšují.

U symptomatické insuficience nadledvin má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu ≥ 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná).

U zánětu hypofýzy stupně 2 nebo stupně 3 má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky) a podle potřeby zahájena léčba hormonální substitucí. Jakmile se příznaky zlepší, má být léčba převedena na prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávku. Jakmile se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu ≥ 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná). Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u zánětu hypofýzy stupně 4.

U diabetes mellitus 1. typu má být zahájena léčba inzulinem. U hyperglykemie $\geq$ stupeň 3 (glykemie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l) má být léčba atezolizumabem ukončena. Léčba atezolizumabem může být obnovena, pokud bude při substituční léčbě inzulinem dosaženo metabolické kontroly.

Imunitně zprostředkovaná meningoencefalitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy meningoencefalitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky meningitidy nebo encefalitidy.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při meningitidě nebo encefalitidě jakéhokoli stupně. Má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou.

Imunitně zprostředkované neuropatie

U pacientů, kteří dostávali atezolizumab, byl pozorován myastenický syndrom/myastenia gravis nebo syndrom Guillainův-Barrého, které mohou být život ohrožující a paréza n. facialis. Pacienti mají být sledováni, zda nemají příznaky motorické a senzorické neuropatie.

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována myelitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům svědčícím pro myelitidu.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při myastenickém syndromu/myastenia gravis nebo syndromu Guillainův-Barrého jakéhokoli stupně. Má být zváženo zahájení léčby systémovými kortikosteroidy (prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky).

Léčba atezolizumabem má být ukončena v případě parézy n. facialis 1. nebo 2. stupně a má být zvážena léčba systémovými kortikosteroidy (prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Léčba může být obnovena pouze v případě, že příhoda zcela vymizí. Léčba atezolizumabem má být natrvalo ukončena v případě parézy n. facialis 3. nebo 4. stupně nebo jakékoli jiné neuropatie, která při vysazení atezolizumabu plně neodezní.

Při myelitidě 2., 3. nebo 4. stupně má být léčba atezolizumabem natrvalo ukončena.

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována pankreatitida včetně zvýšení hodnot sérové amylázy a lipázy (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům svědčícím pro akutní pankreatitidu.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při zvýšení hodnot sérové amylázy nebo lipázy na $\geq$ stupeň 3 (> 2 násobek ULN), nebo u pankreatitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, když se hodnoty sérové amylázy nebo lipázy zlepší v průběhu 12 týdnů na $\leq$ stupeň 1 nebo dojde k vymizení příznaků pankreatitidy a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při stupni 4, nebo rekurentní pankreatitidě jakéhokoli stupně.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

V souvislosti s atezolizumabem byly pozorovány případy myokarditidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům myokarditidy. Myokarditida může být zároveň klinickým projevem myozitidy a vyžaduje odpovídající léčbu.

U pacientů s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky je třeba provést vyšetření kvůli možné myokarditidě, aby bylo možné zahájit odpovídající léčbu v časném stadiu. Při podezření na myokarditidu je třeba atezolizumab vysadit, neprodleně nasadit systémové kortikosteroidy – prednison

v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky, a neprodleně stanovit diagnózu po poradě s kardiologem v souladu s platnými klinickými doporučeními. Při průkazu myokarditidy stupně ≥ 2 musí být léčba atezolizumabem trvale ukončena (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná nefritida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována nefritida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli změnám renálních funkcí.

Léčba atezolizumabem má být přerušena u nefritidy stupně 2 a má být zahájena léčba systémovými kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u nefritidy stupně 3 nebo 4.

Imunitně zprostředkovaná myozitida

V souvislosti s atezolizumabem byly pozorovány případy myozitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům myozitidy. U pacientů se suspektní myozitidou je třeba sledovat známky myokarditidy.

Pacienta, u kterého se objeví známky a příznaky myozitidy, je třeba pečlivě sledovat a odeslat ho neprodleně k odbornému lékaři k vyšetření a léčbě. Léčba atezolizumabem má být přerušena u myozitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba kortikosteroidy (prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně snižovány v závislosti na klinickém obrazu. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u myozitidy stupně 4 nebo opakující se myozitidy stupně 3, nebo v případě, že není možné snížit dávku kortikosteroidů na dávku ekvivalentní ≤ 10 mg prednisonu denně během 12 týdnů od vzniku.

Imunitně zprostředkované závažné kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených atezolizumabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). U pacientů je třeba sledovat možný výskyt závažných kožních reakcí a vyloučit jiné příčiny. Pacienty s podezřením na závažné kožní nežádoucí účinky je třeba odeslat k odbornému lékaři ke stanovení diagnózy a léčbě.

Podle tíže nežádoucí reakce je třeba atezolizumab při kožních reakcích stupně 3 vysadit a zahájit systémovou léčbu kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Při kožních reakcích stupně 4 má být atezolizumab natrvalo vysazen a je třeba začít podávat kortikosteroidy.

U pacientů s podezřením na SJS nebo TEN je třeba ukončit podávání atezolizumabu. Při průkazu SJS nebo TEN má být atezolizumab natrvalo vysazen.

Léčbu atezolizumabem je třeba důsledně zvažovat u pacientů s anamnézou závažné nebo život ohrožující kožní reakce při předchozí léčbě jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Imunitně zprostředkované perikardiální poruchy

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány perikardiální poruchy, včetně perikarditidy, perikardiálního výpotku a srdeční tamponády, z nichž některé vedly k fatálním následkům (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky perikardiálních poruch.

Při podezření na perikarditidu stupně 1 má být léčba atezolizumabem přerušena a má být zahájena okamžitá kardiologická konzultace s diagnostickým vyšetřením podle aktuálních klinických doporučení. Při podezření na perikardiální poruchy stupně ≥ 2 má být léčba atezolizumabem přerušena, má být zahájena okamžitá léčba systémovými kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky, a má být zahájena okamžitá kardiologická konzultace s diagnostickým vyšetřením podle aktuálních klinických doporučení. Pokud je stanovena diagnóza příhody s perikardiálními poruchami, musí být atezolizumab u perikardiálních poruch stupně ≥ 2 trvale vysazen (viz bod 4.2).

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

U pacientů léčených atezolizumabem byla hlášena hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH), včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pokud je projev syndromu z uvolňování cytokinů atypický nebo dlouhodobý, je třeba zvážit HLH. Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky HLH. Při podezření na HLH musí být léčba atezolizumabem ukončena a pacienti mají být odesláni ke specialistovi k další diagnostice a léčbě.

Ostatní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy.

Je třeba vyhodnotit všechna podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, aby se vyloučily jiné příčiny. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a na základě jejich závažnosti je zvládat úpravou léčby a kortikosteroidy dle klinické indikace (viz body 4.2 a 4.8).

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8).

U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 má být snížena rychlost infuze nebo má být léčba přerušena. U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 3 nebo 4 má být atezolizumab natrvalo vysazen. Pacienti s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 mohou pokračovat v léčbě atezolizumabem za pečlivého monitorování; lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Opatření specifická podle onemocnění

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC

Před zahájením léčby mají lékaři pečlivě zvážit kombinovaná rizika režimu 4 léčiv - atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (viz bod 4.8).

Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s metastazujícím TNBC

Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Lékaři se mají seznámit se souhrnem údajů o přípravku nab-paklitaxelu (SmPC) kvůli konkrétním opatřením a kontraindikacím tohoto přípravku.

Použití atezolizumabu u UC u dříve neléčených pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou

Výchozí a prognostické charakteristiky onemocnění studijní populace v 1. kohortě studie IMvigor210 byly obecně srovnatelné s klinickými pacienty, kteří by byli považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, ale mohli by být způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi karboplatiny. Pro podskupinu pacientů, která by nebyla vhodná pro žádnou chemoterapii, chybí dostatek dat, proto má být u těchto pacientů atezolizumab používán s opatrností po pečlivém individuálním posouzení vyvážení přínosů a rizik.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem.

Vzhledem k neexistenci údajů musí být u těchto populací atezolizumab používán s opatrností po pečlivém posouzení vyvážení přínosů a rizik pro pacienta.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR, kteří progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem

Z klinické studie IMpower150 nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR, kteří již dříve progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u HCC

Údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy B podle Childa a Pughova léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem jsou velmi omezené a v současné době nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy C podle Childa a Pughova.

Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s HCC léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Bevacizumab je třeba trvale vysadit u pacientů, u nichž při kombinované léčbě dojde ke krvácení stupně 3 nebo 4. Viz souhrn údajů o přípravku bevacizumabu.

Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace.

Použití atezolizumabu jako monoterapie v prvoliniové léčbě metastazujícího NSCLC

Lékaři mají vzít v úvahu prodloužený nástup účinku atezolizumabu před zahájením první linie léčby jako monoterapie u pacientů s NSCLC. Ve srovnání s chemoterapií byl u atezolizumabu zjištěn vyšší počet úmrtí během 2,5 měsíců od randomizace, po které následoval přínos dlouhodobého přežití. Nebylo možné určit žádný konkrétní faktor nebo faktory související s časnými úmrtími (viz bod 5.1).

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pacienti s následujícími onemocněními byli z klinických studií vyloučeni: anamnéza autoimunitního onemocnění, anamnéza pneumonitidy, aktivní mozkové metastázy, výkonnostní stav ECOG ≥ 2 (kromě pacientů s pokročilým NSCLC, kteří nejsou způsobilí k terapii na bázi platiny), HIV, infekce virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C (pacienti bez HCC), významné kardiovaskulární

onemocnění a nedostatečná hematologická funkce a funkce cílových orgánů. Pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína v průběhu 28 dnů před zařazením, systémové imunostimulační látky v průběhu 4 týdnů před zařazením nebo systémové imunosupresivní léčivé přípravky v průběhu 2 týdnů před zařazením nebo terapeutická perorální nebo i.v. antibiotika v průběhu 2 týdnů před zahájením hodnocené léčby, byli z klinických studií vyloučeni.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce.

Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv z důvodu jejich možné interference s farmakodynamickou aktivitou a účinností atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a ještě 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné vývojové ani reprodukční studie. Studie na zvířatech prokázaly, že u myších modelů gravidity může inhibice dráhy PD-L1/PD-1 vést k imunitně zprostředkované rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek fetální úmrtí (viz bod 5.3). Tyto výsledky ukazují možné riziko, že vzhledem k mechanismu působení atezolizumabu, může jeho podávání v průběhu těhotenství způsobit poškození plodu, včetně zvýšené četnosti potratů nebo narození mrtvého plodu.

Je známo, že lidské imunoglobuliny G1 (IgG1) přestupují placentární bariéru a atezolizumab je IgG1; proto má atezolizumab potenciál být přenášen z matky na vyvíjející se plod.

Atezolizumab se nesmí během těhotenství používat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem.

Kojení

Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Atezolizumab je monoklonální protilátka a očekává se, že v prvním mléku/kolostru bude přítomen a i později v nízkých hladinách. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání přípravku Tecentriq s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se možných účinků atezolizumabu na fertilitu. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné studie reprodukční ani vývojové toxicity; avšak podle 26týdenní studie toxicity opakovaného podávání měl atezolizumab účinek na menstruační cyklus při

odhadované AUC přibližně 6násobně vyšší, než je AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku. Účinek byl reverzibilní (viz bod 5.3). Nebyly pozorovány žádné účinky na mužské reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tecentriq má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům s únavou má však být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje až do úplného odeznění příznaků (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost atezolizumabu v monoterapii vychází ze souhrnných údajů u 5 039 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) byly únava (29,3 %), snížená chuť k jídlu (20,1 %), vyrážka (19,7 %), nauzea (18,8 %), kašel (18,2 %), průjem (18,1 %), pyrexie (17,9 %), dušnost (16,6 %), artralgie (16,2 %), pruritus (13,3 %), astenie (13 %), bolest zad (12,2 %), zvracení (11,7 %), infekce močových cest (11 %) a bolest hlavy (10,2 %).

Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 4 535 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly anémie (36,8 %), neutropenie (36,6 %), nauzea (35,5 %), únava (33,1 %), alopecie (28,1 %), vyrážka (27,8 %), průjem (27,6 %), trombocytopenie (27,1 %), zácpa (25,8 %), snížená chuť k jídlu (24,7 %) a periferní neuropatie (24,4 %).

Použití atezolizumabu v adjuvantní léčbě NSCLC

Bezpečnostní profil atezolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) (studie IMpower010) byl obecně konzistentní s bezpečnostním profilem monoterapie pro celou společnou populaci s pokročilým karcinomem. Nicméně výskyt imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků atezolizumabu hlášených ve studii IMpower010 byl 51,7 % ve srovnání s 38,4 % v souhrnné populaci s pokročilým onemocněním v monoterapii. Při adjuvantní léčbě nebyly zjištěny žádné nové imunitně zprostředkované nežádoucí účinky.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

V první linii léčby NSCLC (studie IMpower150) byla v režimu čtyř léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny pozorována celkově vyšší frekvence výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s atezolizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, včetně příhod stupně 3 a 4 (63,6 % ve srovnání s 57,5 %), příhod stupně 5 (6,1 % ve srovnání s 2,5 %), nežádoucích příhod zvláštního významu pro atezolizumab (52,4 % ve srovnání s 48 %), stejně tak nežádoucích příhod vedoucích k ukončení studijní léčby (33,8 % ve srovnání s 13,3 %). U pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou byla hlášena častěji ($\geq 5\%$ rozdíl) nauzea, průjem, stomatitida, únava, horečka, zánět sliznice, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypertenze a proteinurie. Další klinicky významné nežádoucí příhody, které byly pozorovány častěji v ramenu s atezolizumabem, bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, byly epistaxe, hemoptýza, cerebrovaskulární příhoda včetně fatálních příhod.

Další podrobnosti o závažných nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3 pro atezolizumab v monoterapii nebo v kombinované terapii podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA v kategoriích dle frekvence. Nežádoucí účinky, které se vyskytují při samostatném podání atezolizumabu nebo chemoterapií, se mohou vyskytovat i během kombinované léčby těmito léčivými přípravky, i když tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s kombinovanou léčbou. Byly použity následující kategorie četnosti:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených atezolizumabem

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce močových cest ^a	Plicní infekce ^b
Časté		Sepse ^{aj}
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		Anémie, trombocytopenie ^d , neutropenie ^e , leukopenie ^f
Časté	Trombocytopenie ^d	Lymfopenie ^g
Vzácné	Hemofagocytující lymfohistiocytóza	Hemofagocytující lymfohistiocytóza
Poruchy imunitního systému		
Časté	Reakce související s infuzí ^h	Reakce související s infuzí ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypothyreóza ⁱ
Časté	Hypothyreóza ⁱ , hyperthyreóza ^j	Hyperthyreóza ^j
Méně časté	Diabetes mellitus ^k , insuficience nadledvin ^l , zánět hypofýzy ^m	Zánět hypofýzy ^m
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	Snížená chuť k jídlu
Časté	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hyperglykemie	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hypomagnezemie ⁿ
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	Periferní neuropatie ^o , bolest hlavy
Časté		Synkopa, závrať
Méně časté	Syndrom Guillainův-Barrého ^p , meningoencefalitida ^q	
Vzácné	Myastenický syndrom ^r , paréza n. facialis, myelitida	Paréza n. facialis

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Poruchy oka		
Vzácné	Uveitida	
Srdeční poruchy		
Časté	Perikardiální poruchy ^{ao}	
Méně časté		Perikardiální poruchy ^{ao}
Vzácné	Myokarditida ^s	
Cévní poruchy		
Velmi časté		Hypertenze ^{ai}
Časté	Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Dušnost, kašel	Dušnost, kašel, nazofaryngitida ^{am}
Časté	Pneumonitida ^t , hypoxie ^{ag} , nazofaryngitida ^{am}	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem ^u	Nauzea, zvracení, průjem ^u , zácpa
Časté	Kolitida ^v , abdominální bolest, dysfagie, orofaryngeální bolest ^w , sucho v ústech	Stomatitida, dysgeuzie
Méně časté	Pankreatitida ^x	
Vzácné	Celiakie	Celiakie
Hepatobiliární poruchy		
Časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT, hepatitida ^y	Zvýšení AST, zvýšení ALT
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Vyrážka ^z , pruritus	Vyrážka ^z , pruritus, alopecie ^{ah}
Časté	Suchá kůže ^{ap}	
Méně časté	Těžké kožní nežádoucí účinky ^{ak} , psoriáza ^{an}	Těžké kožní nežádoucí účinky ^{ak} , psoriáza ^{an}
Vzácné	Pemfigoid	Pemfigoid
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	Artralgie, bolest zad	Artralgie, muskuloskeletální bolest ^{aa} , bolest zad
Časté	Muskuloskeletální bolest ^{aa}	
Méně časté	Myozitida ^{ab}	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi ^c	Proteinurie ^{ac} , zvýšení kreatininu v krvi ^c
Méně časté	Nefritida ^{ad}	

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Není známo	Neinfekční cystitida ^{al}	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Pyrexie, únava, astenie	Pyrexie, únava, astenie, periferní edém
Časté	Onemocnění podobné chřipce, zimnice	
Vyšetření		
Časté		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
Méně časté	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	

^a Zahrnuje hlášení o infekci močových cest, cystitidě, pyelonefritidě, infekčním onemocnění močových cest vyvolaném bakteriemi *Escherichia*, bakteriální infekci močových cest, zánětu ledvin, akutní pyelonefritidě, chronické pyelonefritidě, pyelitidě, renálním abscesu, streptokokové infekci močových cest, uretritidě, mykotické infekci močových cest, pseudomonádové infekci močových cest.

^b Zahrnuje hlášení o pneumonii, bronchitidě, infekci dolních dýchacích cest, infekčním pleurálním výpotku, tracheobronchitidě, atypické pneumonii, plicním abscesu, chronické obstrukci dýchacích cest s exacerbací při infektu, paranádorové pneumonii, pyopneumotoraxu, pleurální infekci, postprocedurální pneumonii.

^c Zahrnuje hlášení o zvýšeném kreatininu v krvi, hyperkreatininemii.

^d Zahrnuje hlášení o trombocytopenii, sníženém počtu trombocytů.

^e Zahrnuje hlášení o neutropenii, sníženém počtu neutrofilů, febrilní neutropenii, neutropenické sepsi, granulocytopenii.

^f Zahrnuje hlášení o sníženém počtu leukocytů, leukopenii.

^g Zahrnuje hlášení o lymfopenii, sníženém počtu lymfocytů.

^h Zahrnuje hlášení o reakci související s infuzí, syndromu z uvolňování cytokinů, hypersenzitivitě, anafylaxi.

ⁱ Zahrnuje hlášení o pozitivních protilátkách proti štítné žláze, autoimunitní hypotyreóze, autoimunitní tyreoiditidě, sníženém tyreostimulačním hormonu v krvi, zvýšeném tyreostimulačním hormonu v krvi, eutyroidním sick syndromu, strumě, hypotyreóze, imunitně zprostředkované hypotyreóze, imunitně zprostředkované tyreoiditidě, myxedému, primární hypotyreóze, poruše štítné žlázy, poklesu hormonů štítné žlázy, abnormálním funkčním testu štítné žlázy, tyreoiditidě, akutní tyreoiditidě, sníženém tyroxinu, sníženém volném tyroxinu, zvýšeném volném tyroxinu, zvýšeném tyroxinu, sníženém trijodtyroninu, zvýšeném trijodtyroninu, abnormálním volném trijodtyroninu, sníženém volném trijodtyroninu, zvýšeném volném trijodtyroninu, němé tyreoiditidě.

^j Zahrnuje hlášení o hypertyreóze, Basedowově chorobě, endokrinní oftalmopatii, exoftalmu.

^k Zahrnuje hlášení o diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu, diabetické ketoacidóze, ketoacidóze.

^l Zahrnuje hlášení o insuficienci nadledvin, poklesu kortikotropinu v krvi, glukokortikoidovém deficitu, primární insuficienci nadledvin, sekundární adrenokortikální insuficienci.

^m Zahrnuje hlášení o hypofyzitidě, hypopituitarismu, sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin, poruše termoregulace.

ⁿ Zahrnuje hlášení o hypomagnezemii, sníženém hořčíku v krvi.

^o Zahrnuje hlášení o periferní neuropatii, autoimunitní neuropatii, periferní senzorické neuropatii, polyneuropatii, herpes zoster, periferní motorické neuropatii, neuralgické amyotrofii, periferní senzomotorické neuropatii, toxické neuropatii, axonální neuropatii, lumbosakrální plexopatii, neuropatické artropatii, infekci periferního nervu, neuritidě, imunitně zprostředkované neuropatii.

^p Zahrnuje hlášení o syndromu Guillainův-Barrého, vzestupné flacidní paralýze, demyelinizační polyneuropatii.

^q Zahrnuje hlášení o encefalitidě, autoimunitní encefalitidě, meningitidě, aseptické meningitidě, fotofobii.

^r Zahrnuje hlášení o myastenia gravis.

^s Zahrnuje hlášení o myokarditidě, autoimunitní myokarditidě, imunitně zprostředkované myokarditidě.

^t Zahrnuje hlášení o pneumonitidě, infiltraci plic, bronchiolitidě, imunitně zprostředkovaném plicním onemocnění, imunitně zprostředkované pneumonitidě, intersticiálním plicním onemocnění, alveolitidě, plicní opacitě, plicní fibróze, plicní toxicitě, radiační pneumonitidě.

^u Zahrnuje hlášení o průjmu, naléhavé defekaci, časté stolici, gastrointestinální hypermotilitě.

^v Zahrnuje hlášení o kolitidě, autoimunitní kolitidě, ischemické kolitidě, mikroskopické kolitidě, ulcerózní kolitidě, diverzní kolitidě, eozinofilní kolitidě, imunitně zprostředkované enterokolitidě.

^w Zahrnuje hlášení o orofaryngeální bolesti, orofaryngeálním diskomfortu, podráždění v krku.

^x Zahrnuje hlášení o autoimunitní pankreatitidě, pankreatitidě, akutní pankreatitidě, zvýšené lipáze, zvýšené amyláze.

^y Zahrnuje hlášení o ascitu, autoimunitní hepatitidě, jaterní cytolýze, hepatitidě, akutní hepatitidě, toxické hepatitidě, hepatotoxicitě, imunitně zprostředkované hepatitidě, jaterní poruše, poškození jater způsobeném léky, selhání jater, jaterní steatóze, jaterních lézích, jaterním poškození, krvácejících jícnových varixech, jícnových varixech, spontánní bakteriální peritonitidě.

^z Zahrnuje hlášení o akné, puchýřích, dermatitidě, akneiformní dermatitidě, alergické dermatitidě, polékovém kožním výsevu, ekzému, infikovaném ekzému, erytému, erytému víček, vyrážce na víčkách fixním kožním výsevu, folikulitidě, furunklu, dermatitidě na ruku, imunitně zprostředkované dermatitidě, puchýřích na rtech, puchýřích naplněných krví v ústech, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, pemfigoidu, vyrážce, erytematózní vyrážce, makulózní vyrážce, makulopapulózní vyrážce, papulózní vyrážce, morbiliformní vyrážce, papuloskvamózní vyrážce, svědivé vyrážce, pustulozní vyrážce, vezikulózní vyrážce, skrotální dermatitidě, seborhoické dermatitidě, exfoliaci kůže, kožní toxicitě, kožní vředu, vyrážce v místě cévního přístupu.

^{aa} Zahrnuje hlášení o muskuloskeletální bolesti, myalгии a bolest kostí.

^{ab} Zahrnuje hlášení o myozitidě, rabdomyolýze, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitidě, abscesu svalů, přítomnosti myoglobinu v moči, myopatii, polymyozitidě.

^{ac} Zahrnuje hlášení o proteinurii, přítomnosti bílkoviny v moči, hemoglobinurii, abnormalitě moči, nefrotickém syndromu, albuminurii.

^{ad} Zahrnuje hlášení o nefritidě, autoimunitní nefritidě, nefritidě při Henochově-Schonleinově purpuře, paraneoplastické glomerulonefritidě, tubulointersticiální nefritidě.

^{ae} Zahrnuje hlášení o hypokalemii, sníženém draslíku v krvi.

^{af} Zahrnuje hlášení o hyponatremii, sníženém sodíku v krvi.

^{ag} Zahrnuje hlášení o hypoxii, snížené saturaci kyslíkem, sníženém pO₂.

^{ah} Zahrnuje hlášení o alopecii, madaróze, ohraničeném vypadávání vlasů, totální alopecii, hypotrichóze.

^{ai} Zahrnuje hlášení o hypertenzi, zvýšeném krevním tlaku, hypertenzní krizi, zvýšeném systolickém krevním tlaku, diastolické hypertenzi, špatně kontrolovaném krevním tlaku, hypertonické retinopatii, hypertonické nefropatii, esenciální hypertenzi, ortostatické hypertenzi.

^{aj} Zahrnuje hlášení o sepsi, septickém šoku, urosepsi, neutropenické sepsi, plicní sepsi, bakteriální sepsi, klebsiellové sepsi, abdominální sepsi, kandidové sepsi, sepsi vyvolané bakteriemi Escherichia, pseudomonádové sepsi, stafylokokové sepsi.

^{ak} Zahrnuje hlášení o bulózní dermatitidě, exfoliační vyrážce, multiforním erytému, exfoliativní dermatitidě, generalizované exfoliativní dermatitidě, toxickém kožním výsevu, Stevensovu-Johnsonovu syndromu, lékové reakci s eosinofilií a systémovými příznaky, toxické epidermální nekrolýze, kožní vaskulitidě.

^{al} Zahrnuje hlášení o neinfekční cystitidě a imunitně zprostředkované cystitidě.

^{am} Zahrnuje hlášení o nazofaryngitidě, nazální kongesci, rinoree.

^{an} Zahrnuje hlášení o psoriáze, psoriaziformní dermatitidě.

^{ao} Zahrnuje hlášení o perikarditidě, perikardiálním výpotku, srdeční tamponádě a konstriktivní perikarditidě.

^{ap} Zahrnuje hlášení o suché kůži, xeróze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí informace o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v monoterapii v klinických studiích (viz bod 5.1). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v kombinované terapii jsou uvedeny tam, kde byly zjištěny klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s atezolizumabem v monoterapii. Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 3,0 % (151/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U tří z těchto pacientů došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 3,7 měsíce (rozmezí: 3 dny až 29,8 měsíce). Medián trvání byl 1,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 27,8+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pneumonitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 41 (0,8 %) pacientů. Pneumonitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 1,8 % (92/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 1,7 % (88/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U tří pacientů z celkového počtu 88 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 1,4 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 26,3 měsíce). Medián trvání byl 1 měsíc (rozmezí: 0 dnů až 52,1+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Hepatitida vedla k vysazení atezolizumabu u 46 (0,9 %) pacientů. Hepatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 2,6 % (130/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

Kolitida se vyskytla u 1,2 % (62/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,5 měsíce (rozmezí: 15 dnů až 36,4 měsíce). Medián trvání byl 1,4 měsíce (rozmezí: 3 dny až 50,2+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Kolitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 24 (0,5 %) pacientů. Kolitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza se vyskytla u 8,5 % (427/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,2 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 38,5 měsíce). Hypotyreóza se vyskytla u 17,4 % (86/495) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantní léčbě NSCLC. Medián do vzniku byl 4,0 měsíce (rozmezí: 22 dnů až 11,8 měsíce).

Hypertyreóza se vyskytla u 2,4 % (121/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 24,3 měsíce). Hypertyreóza se vyskytla u 6,5 % (32/495) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantní léčbě NSCLC. Medián do vzniku byl 2,8 měsíce (rozmezí: 1 den až 9,9 měsíce).

Insuficience nadledvin

Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,5 % (25/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 6,2 měsíce (rozmezí: 3 dny až 21,4 měsíce). Insuficience nadledvin vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 5 (0,1 %) pacientů. Insuficience nadledvin vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,4 % (20/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Zánět hypofýzy

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,2 % (9/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,3 měsíce (rozmezí: 21 dnů až 13,7 měsíce). U šesti (0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a u jednoho pacienta (< 0,1 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 1,4 % (15/1 093) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s paklitaxelem s následným atezolizumabem, doxorubicinem nebo epirubicinem v dose-dense režimu

a cyklofosfamidem. Medián do vzniku byl 3,8 měsíce (rozmezí: 2,4 až 10,7 měsíce). U jedenácti (1,0 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy. U 7 pacientů (0,6 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,8 % (3/393) pacientů, kteří dostali atezolizumab s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 7,7 měsíce (rozmezí: 5,0 až 8,8 měsíce). U dvou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,4 % (2/473) pacientů, kteří dostali atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 5,2 měsíce (rozmezí: 5,1 až 5,3 měsíce). U obou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus se vyskytl u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,5 měsíce (rozmezí: 3 dny až 29,0 měsíce). Diabetes mellitus vedl k ukončení podávání atezolizumabu u < 0,1 % (3/5 039) pacientů. U čtyř (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus se vyskytl u 2,0 % (10/493) pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce – 8,3 měsíce). Žádný případ diabetu mellitu nevedl k ukončení podávání atezolizumabu.

Imunitně zprostředkovaná meningoencefalitida

Meningoencefalitida se vyskytla u 0,4 % (22/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 15 dnů (rozmezí: 0 dnů až 12,5 měsíce). Medián trvání byl 24 dnů (rozmezí: 6 dnů až 14,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu).

Meningoencefalitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (12/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab a osm (0,2 %) pacientů ukončilo léčbu atezolizumabem.

Imunitně zprostředkované neuropatie

Syndrom Guillainův-Barrého a demyelinizační polyneuropatie

Syndrom Guillainův-Barrého a demyelinizační polyneuropatie se vyskytly u 0,1 % (6/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,1 měsíce (rozmezí: 18 dnů až 8,1 měsíce). Medián trvání byl 8,0 měsíců (rozmezí: 18 dnů až 24,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Syndrom Guillainův-Barrého vedl k vysazení atezolizumabu u 1 pacienta (< 0,1 %). Syndrom Guillainův-Barrého vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytl u < 0,1 % (3/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná paréza n. facialis

Paréza n. facialis se vyskytla u < 0,1 % (1/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 29 dní. Doba trvání byla 1,1 měsíce. Příhoda nevyžadovala léčbu kortikosteroidy a nevedla k ukončení léčby atezolizumabem.

Imunitně zprostředkovaná myelitida

Myelitida se vyskytla u < 0,1 % (1/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 3 dny. Příhoda vyžadovala léčbu kortikosteroidy, ale nevedla k ukončení léčby atezolizumabem.

Myastenický syndrom

Myastenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (2/5 039) pacientů (včetně 1 fatálního případu), kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián doby do vzniku byl 2,6 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce až 4 měsíce).

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

Pankreatitida včetně zvýšení amylázy a lipázy se vyskytla u 0,8 % (40/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5 měsíců (rozmezí: 0 dnů až 24,8 měsíce). Medián trvání byl 24 dnů (rozmezí: 3 dny až 40,4+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pankreatitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Pankreatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (8/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

Myokarditida se vyskytla u < 0,1 % (5/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho z těchto 5 pacientů došlo při adjuvantní léčbě NSCLC k fatální příhodě. Medián doby do vzniku byl 3,7 měsíce (rozmezí: 1,5 až 4,9 měsíce). Medián doby trvání byl 14 dnů (rozmezí: 12 dnů až 2,8 měsíce). Myokarditida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. U 3 (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně zprostředkovaná nefritida

Nefritida se vyskytla u 0,2 % (11/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab. Medián doby do vzniku byl 5,1 měsíce (rozmezí: 3 dny až 17,5 měsíce). Nefritida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 5 (< 0,1 %) pacientů. U 5 (0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně zprostředkovaná myozitida

Myozitida se vyskytla u 0,6 % (32/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 3,5 měsíce (rozmezí: 12 dnů až 11,5 měsíce). Medián trvání byl 3,2 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 51,1+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Myozitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 6 (0,1 %) pacientů. Myozitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 10 (0,2 %) pacientů.

Imunitně zprostředkované těžké kožní nežádoucí účinky

Těžké kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho pacienta ze 30 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 4,8 měsíce (rozmezí: 3 dny až 15,5 měsíce). Medián trvání byl 2,4 měsíce (rozmezí: 1 den až 37,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Těžké kožní nežádoucí účinky vedly k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Těžké kožní nežádoucí účinky vyžadující užívání systémových kortikosteroidů se vyskytly u 0,2 % (9/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkované perikardiální poruchy

Perikardiální poruchy se vyskytly u 1 % (49/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 1,4 měsíce (rozmezí: 6 dnů až 17,5 měsíců). Medián trvání byl 2,5 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 51,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Perikardiální poruchy vedly k ukončení podávání přípravku Tecentriq u 3 (< 0,1 %) pacientů. Perikardiální poruchy vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytly u 0,2 % (7/5 039) pacientů.

Skupinové účinky inhibitorů imunitního kontrolního bodu

Během léčby jinými inhibitory imunitního kontrolního bodu byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout i během léčby atezolizumabem: exokrinní pankreatická insuficience.

Imunogenita

V několika studiích fáze II a III byly u 13,1 % až 54,1 % pacientů prokázány v souvislosti s léčbou protilátky proti atezolizumabu (ADA). Pacienti, u kterých byly v souvislosti s léčbou prokázány protilátky proti atezolizumabu (ADA), měli celkově horší výchozí zdravotní stav a příznaky onemocnění. Tato nerovnováha ve výchozím zdravotním stavu a příznacích onemocnění může zmařit interpretaci farmakokinetiky (PK), analýz účinnosti a bezpečnosti. Byly provedeny výzkumné analýzy přizpůsobující se nerovnováhám ve výchozím zdravotním stavu a příznacích onemocnění k posouzení účinku ADA na účinnost. Tyto analýzy nevyloučily možné snížení účinnosti u pacientů, kteří měli prokázané ADA, ve srovnání s pacienty, kteří neměli prokázané ADA. Medián doby do nástupu ADA se pohyboval od 3 týdnů do 5 týdnů.

V celkové populaci pacientů léčených atezolizumabem v monoterapii (n = 3 460) a v kombinaci (n = 2 285) byly u ADA (protilátky proti atezolizumabu) pozitivních pacientů ve srovnání s ADA-negativními pacienty pozorovány následující četnosti nežádoucích příhod v tomto pořadí: nežádoucí příhody stupně 3 – 4 46,2 % vs. 39,4 %, závažné nežádoucí příhody 39,6 % vs. 33,3 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 8,5 % vs. 7,8 % (pro monoterapii); nežádoucí příhody stupně 3 – 4 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežádoucí příhody 43,9 % vs. 35,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 22,8 % vs. 18,4 % (pro kombinovanou terapii). Nejsou však k dispozici žádné údaje, které by umožnily vyvodit jasné závěry ohledně možných nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost atezolizumabu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. V klinické studii se 69 pediatrickými pacienty (< 18 let) nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl srovnatelný s dospělými.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti u pacientů ve věku < 65 let, 65 – 74 a 75 – 84 let, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Údaje o pacientech ve věku ≥ 85 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován s vyšším rizikem výskytu nežádoucích příhod u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem. Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150, IMpower133 a IMpower110 byly příliš omezené, aby bylo možné o vyvodit závěry. Ve studii IPSOS s pacienty s NSCLC, kteří nebyli způsobilí k léčbě na bázi platiny v první linii, nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnostním profilu mezi věkovými podskupinami pacientů léčených v první linii atezolizumabem v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování atezolizumabem.

V případě předávkování je nutné u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti/ligand proteinu 1). ATC kód: L01FF05.

Mechanismus účinku

Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) může být exprimován na nádorových buňkách a/nebo na nádor infiltrujících imunitních buňkách a může přispívat k inhibici protinádorové imunitní odpovědi v nádorovém mikroprostředí. Vazba PD-L1 na PD-1 a B7.1 receptory nacházející se na T-buňkách a antigen prezentujících buňkách potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů.

Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s odstraněnou funkcí Fc domény, která se přímo váže na PD-L1 a poskytuje duální blokádu PD-1 a B7.1 receptorů. Tím uvolňuje inhibici imunitní odpovědi zprostředkované vazbou PD-L1/PD-1, čímž dochází k reaktivaci protinádorové imunitní odpovědi bez navození buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách. Atezolizumab neovlivňuje interakci PD-L2/PD-1, což umožňuje zachování inhibičních signálů zprostředkovaných PD-L2/PD-1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Uroteliální karcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomizovaná studie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III (IMvigor211), aby vyhodnotila účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve srovnání s chemoterapií (zkoušejícím lékařem zvolený vinflunin, docetaxel, nebo paklitaxel) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC, u nichž došlo k progresi v průběhu režimu obsahujícího platinu nebo po jeho skončení. Z této studie byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo v anamnéze autoimunitní onemocnění; aktivní nebo kortikodependentní mozkové metastázy; podání živých, atenuovaných vakcín v průběhu 28 dnů před zařazením; a podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Posouzení nádoru bylo v prvních 54 týdnech prováděno každých 9 týdnů a poté každých 12 týdnů. Nádorové vzorky byly prospektivně posouzeny na expresi PD-L1 na nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity pro definování podskupin exprese PD-L1 pro níže popsané analýzy.

Bylo zařazeno celkem 931 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď atezolizumabem nebo chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu exprese PD-L1 na IC (< 5 % oproti ≥ 5%), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3) a jaterních metastáz (ano oproti ne). Prognostické rizikové faktory zahrnovaly dobu od předchozí chemoterapie < 3 měsíce, výkonnostní stav ECOG > 0 a hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab byl podáván ve fixní dávce 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického přínosu posouzené zkoušejícím lékařem nebo do nepřijatelné toxicity. Vinflunin byl podáván v dávce 320 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Paclitaxel byl podáván v dávce 175 mg/m² intravenózní infuzí v průběhu 3 hodin 1. den každého 3týdenního cyklu do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,8 měsíce v rameni s atezolizumabem, 2,1 měsíce v ramenech s vinfluninem a paklitaxelem, a 1,6 měsíce v rameni s docetaxelem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění populace pro primární analýzu byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 67 let (rozmezí: 31 až 88) a 77,1 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (72,1 %), 53,9 % v rameni s chemoterapií dostávalo vinflunin, 71,4 % pacientů mělo alespoň jeden špatný prognostický rizikový faktor a 28,8 % mělo při zahájení jaterní metastázy. Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (45,6 %) nebo 1 (54,4 %). Močový měchýř jako primární sídlo nádoru byl u 71,1 % pacientů a 25,4 % pacientů mělo UC horního traktu. Celkem 24,2 % pacientů dostávalo pouze předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu obsahující platinu a došlo u nich k progresi v průběhu 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii IMvigor211 je celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti posuzovanými na základě zkoušejícím lékařem posuzovaných kritérií „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1“ jsou míra objektivní odpovědi (ORR), přežití bez progresse (PFS), a doba trvání odpovědi (DOR). Srovnání s ohledem na OS mezi léčebným ramenem a kontrolním ramenem v rámci populací IC2/3, IC1/2/3 a ITT (populace se záměrem léčit (intention-to-treat), tj. všichni pacienti) bylo testováno pomocí postupu hierarchické fixní sekvence vycházející ze stratifikovaného log-rank testu na oboustranné 5% hladině následovně: krok 1) IC2/3 populace; krok 2) IC1/2/3 populace; krok 3) populace všech účastníků. Výsledky OS pro každý z 2. a 3. kroku mohly být formálně testovány na statistickou významnost pouze tehdy, pokud výsledek předchozího kroku byl statisticky významný.

Medián sledování přežití je 17 měsíců. Primární analýza studie IMvigor211 nesplnila svůj primární cílový parametr OS. Atezolizumab neprokázal statisticky signifikantní přínos z hlediska přežití ve srovnání s chemoterapií u pacientů s dříve léčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC. Podle předem specifikovaného pořadí hierarchického testování byla nejprve testovaná populace IC2/3 s OS HR 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; medián OS 11,1 měsíce u atezolizumabu oproti 10,6 měsíce u chemoterapie). Stratifikovaná log-rank p-hodnota byla 0,41, a proto nejsou výsledky v této populaci považovány za statisticky významné. Následkem toho nemohly být provedeny žádné formální testy statistické významnosti pro OS u populace IC1/2/3 nebo populace všech účastníků, a výsledky těchto analýz by byly považovány za průzkumné. Klíčové výsledky v populaci všech účastníků jsou shrnuty v tabulce 4. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci všech účastníků je uvedena na obrázku 1.

Byla provedena aktualizace výzkumné analýzy přežití s mediánem sledování trvání přežití 34 měsíců v populaci ITT. Medián OS byl 8,6 měsíce (95% CI: 7,8; 9,6) v rameni s atezolizumabem a 8,0 měsíce (95% CI: 7,2; 8,6) v rameni s chemoterapií s poměrem rizika 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). V souladu s trendem pozorovaným v primární analýze 12měsíčního OS byly u pacientů v rameni s atezolizumabem pozorovány číselně vyšší 24měsíční a 30měsíční OS ve srovnání s ramenem s chemoterapií v populaci ITT. Celkem 12,7 % pacientů bylo naživu v měsíci 24 (Kaplan-Meierův odhad) v rameni s chemoterapií a 22,5 % v rameni s atezolizumabem a v měsíci 30 (Kaplan-Meierův odhad) 9,8 % v rameni s chemoterapií a 18,1 % v rameni s atezolizumabem.

Tabulka 4: Souhrn účinnosti u všech pacientů (IMvigor211)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n=467)	Chemoterapie (n=464)
<i>Primární cílový parametr účinnosti</i>		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný‡ poměr rizik (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12měsíční OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Sekundární a výzkumné cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím lékařem posouzené PFS (RECIST v1.1)</i>		
Počet příhod (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	1.10 (0,95; 1,26)	
<i>Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1)</i> n=462		
n=461		
Počet potvrzených respondérů (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovědí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet částečných odpovědí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Zkoušejícím lékařem posouzené DOR (RECIST v1.1)</i> n=62		
n=62		
Medián v měsících ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití;

PFS = přežití bez progrese; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

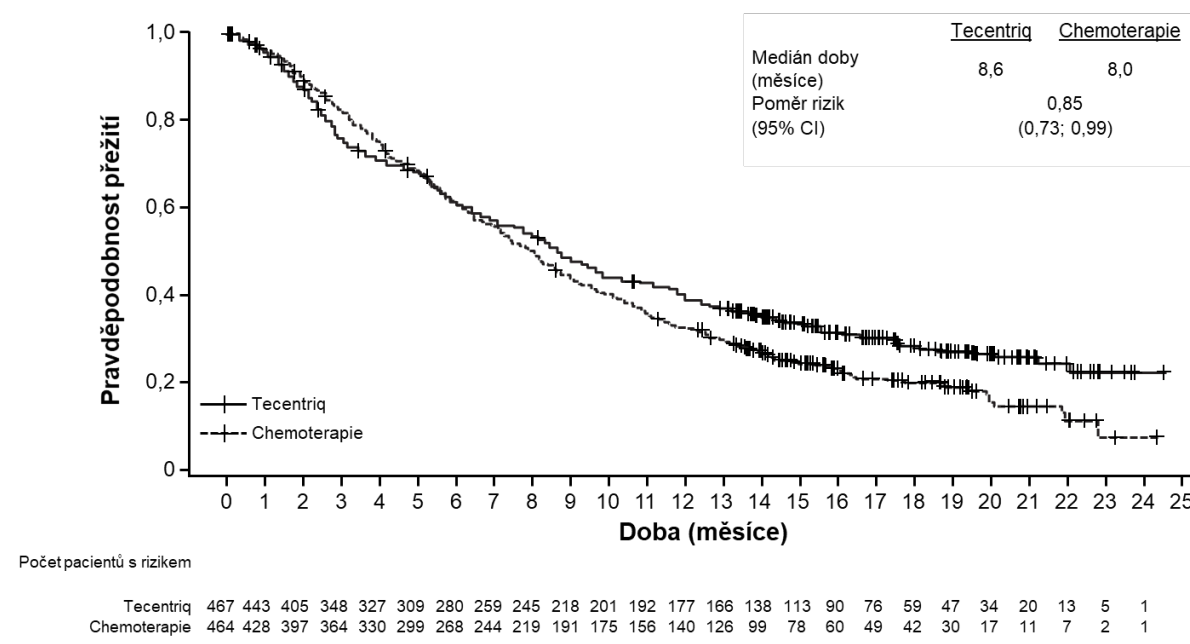
* Analýza OS v populaci všech účastníků byla provedena na základě stratifikovaného log-rank testu a výsledek je poskytován pouze pro deskriptivní účely ($p=0,0378$); podle předem specifikované hierarchie analýzy nemůže být p -hodnota pro analýzu OS v populaci všech účastníků považována za statisticky významnou.

† Stratifikováno podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu na IC ($<5\%$ oproti $\geq 5\%$), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3), a jatrních metastáz (ano oproti ne).

** Podle Kaplan Meierova odhadu

*** Odpovědi pokračovaly u 63 % respondérů v rameni s atezolizumabem a u 21 % respondérů v rameni s chemoterapií.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Jednoramenná studie u dříve neléčených pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří nejsou způsobilí k léčbě cisplatinou a u pacientů s uroteliálním karcinomem dříve léčených chemoterapií

U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC (také označovaným jako uroteliální karcinom močového měchýře) bylo provedeno multicentrické, mezinárodní, dvoukohortové, jednoramenné klinické hodnocení fáze II, IMvigor210.

Studie zařadila celkem 438 pacientů a měla dvě kohorty pacientů. Do 1. kohorty byli zařazeni dosud neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC, kteří byli nezpůsobilí nebo nevhodní k léčbě chemoterapií na bázi cisplatin, nebo měli progresi onemocnění nejméně 12 měsíců po léčbě neadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapeutickou léčbou obsahující platinu. Do 2. kohorty byli zařazeni pacienti, kteří dostávali na lokálně pokročilý nebo metastazující UC alespoň jeden chemoterapeutický režim na bázi platiny, nebo u nichž došlo v průběhu 12 měsíců léčby neoadjuvantním nebo adjuvantním chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu k progresi onemocnění.

V 1. kohortě bylo 119 pacientů léčeno atezolizumabem v dávce 1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do progresu onemocnění. Medián věku byl 73 let. Většina pacientů byli muži (81 %), a většina pacientů byli běloši (91 %).

V 1. kohortě bylo 45 pacientů (38 %) s výkonnostním stavem ECOG 0, 50 pacientů (42 %) s výkonnostním stavem ECOG 1 a 24 pacientů (20 %) s výkonnostním stavem ECOG 2, 35 pacientů (29 %) bylo bez rizikových faktorů dle Bajorina (výkonnostní stav ECOG ≥ 2 a viscerální metastázy), 66 pacientů (56 %) s jedním rizikovým faktorem dle Bajorina a 18 pacientů (15 %) se dvěma rizikovými faktory dle Bajorina, 84 pacientů (71 %) s poruchou renálních funkcí (glomerulární filtrace [GFR] < 60 ml/min) a 25 pacientů (21 %) s jaterními metastázami.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v 1. kohortě byla potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR) posouzená nezávislým kontrolním zařízením (independent review facility, IRF) pomocí kritérií RECIST v1.1.

Primární analýza byla provedena, když u všech pacientů proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Medián trvání léčby byl 15 týdnů a medián trvání sledování přežití byl 8,5 měsíce u všech zařazených. Byly

prokázány klinicky relevantní významné ORR posouzené IRF pomocí kritérií RECISTv1.1; avšak při porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol nebylo u primárního cílového parametru dosaženo statické významnosti. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 21,9 % (95% CI: 9,3; 40,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 5 %, 18,8 % (95% CI: 10,9; 29,0) u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 1 % a 19,3 % (95% CI: 12,7; 27,6) u všech zařazených. Medián doby trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech účastníků dosažen. OS nebylo zralé, přičemž poměr příhody na pacienta byl přibližně 40 %. Medián OS u všech podskupin pacientů (PD-L1 exprese $\geq$ 5 % a $\geq$ 1 %) a u všech zařazených byl 10,6 měsíce.

Byla provedena aktualizovaná analýza s mediánem trvání sledování přežití 17,2 měsíce u 1. kohorty a je shrnuta v tabulce 5. Medián doby trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech zařazených dosažen.

Tabulka 5: Souhrn aktualizované účinnosti (IMvigor210 1. kohorta)

Cílový parametr účinnosti	PD-L1 exprese u $\geq$ 5% IC	PD-L1 exprese u $\geq$ 1% IC	Všichni účastníci
ORR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Počet respondérů (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Počet úplných odpovědí (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Počet částečných odpovědí (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s příhodou (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s příhodou (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s příhodou (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Výskyt ročního OS (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; IC = nádor infiltrující imunitní buňky; IRF = nezávislé kontrolní zařízení; NE = nelze odhadnout; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria posuzující odpověď u solidních nádorů v1.1.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy v 1. kohortě byl 96,4 měsíce. Medián OS byl 12,3 měsíce (95% CI: 6,0; 49,8) u pacientů s expresí PD L1 $\geq$ 5 % (pacienti, kteří jsou zahrnuti v terapeutické indikaci).

Ve 2. kohortě byly společnými primárními cílovými parametry potvrzená ORR posuzovaná IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a zkoušejícím lékařem posuzovaná ORR podle modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabem bylo léčeno 310 pacientů v dávce 1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického přínosu. Primární analýza u 2. kohorty byla provedena,

když u všech zařazených proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Studie splnila společné primární cílové parametry ve 2. kohortě, prokázala statisticky významné ORR posuzované IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a posuzované zkoušejícím lékařem pomocí kritérií mRECIST v porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol.

Byla také provedena analýza s mediánem trvání sledování přežití 21,1 měsíce u 2. kohorty. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 28,0 % (95% CI: 19,5; 37,9) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 5 %, 19,3 % (95% CI: 14,2; 25,4) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 15,8 % (95% CI: 11,9; 20,4) u všech účastníků. Potvrzená ORR podle zkoušejícím lékařem posouzených kritérií mRECIST byla 29,0 % (95% CI: 20,4; 38,9) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 5 %, 23,7 % (95% CI: 18,1; 30,1) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 19,7 % (95% CI: 15,4; 24,6) u všech účastníků. Výskyt úplných odpovědí podle kritérií IRF-RECIST v1.1 v populaci všech účastníků byl 6,1 % (95% CI: 3,7; 9,4). U 2. kohorty nebyl dosažen medián DOR v žádné podskupině podle exprese PD-L1, ani u všech zařazených, ale byl dosažen u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % (13,3 měsíce; 95% CI 4,2; NE). Výskyt OS ve 12. měsíci byl 37 % u všech zařazených.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy ve 2. kohortě byl 46,2 měsíce. Medián OS byl 11,9 měsíce (95% CI: 9,0; 22,8) u pacientů s expresí PD L1 ≥ 5 %, 9,0 měsíců (95% CI: 7,1; 11,1) u pacientů s expresí PD L1 ≥ 1 %, a 7,9 měsíce (95 % CI: 6,7; 9,3) u všech zařazených.

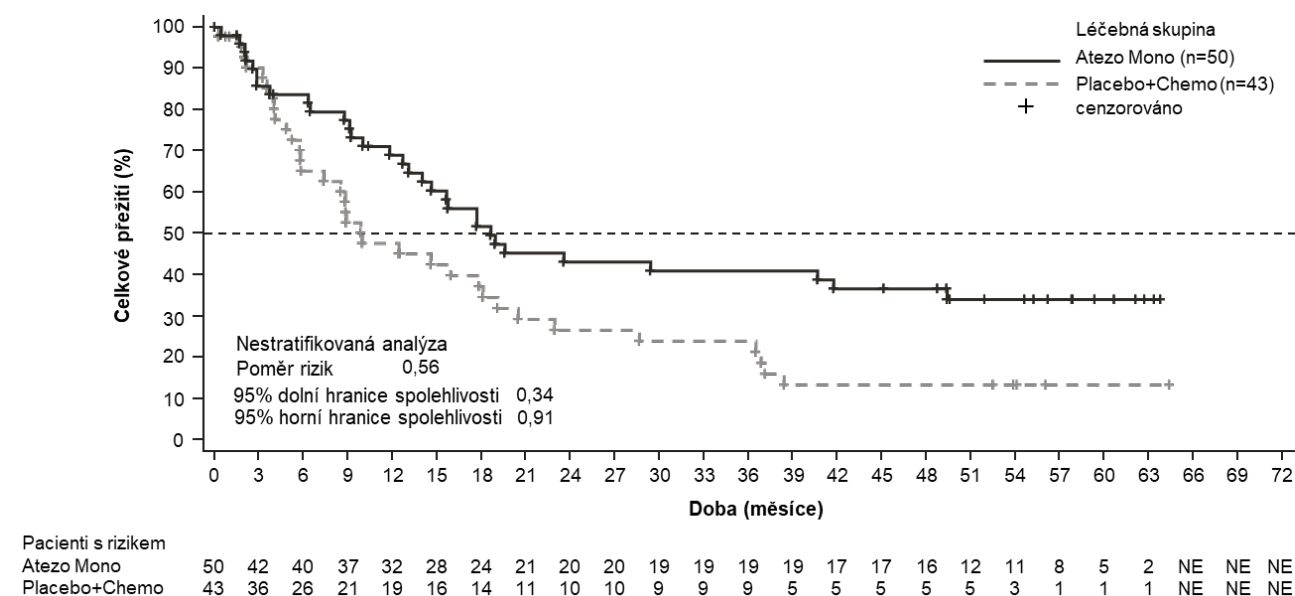
IMvigor130 (WO30070): Studie fáze III atezolizumabu v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií s platinou u pacientů s neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem

Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, částečně zaslepená (pouze rameno A a C) studie fáze III IMvigor130 byla provedena u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez předchozí systémové léčby v metastazujícím stadiu ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu a kombinované chemoterapie na bázi platiny (tj. buď cisplatina, nebo karboplatina s gemcitabinem) (rameno A) nebo atezolizumabu v monoterapii (otevřené rameno B) ve srovnání s placebem a kombinovanou chemoterapií na bázi platiny. Koprimary cílovými parametry byly zkoušejícím hodnocené přežití bez progresu (PFS) v ramenu A ve srovnání s ramenem C a celkové přežití (OS) v ramenu A ve srovnání s ramenem C, a pak v ramenu B ve srovnání s ramenem C analyzované hierarchicky. Celkové přežití nebylo statisticky významné pro srovnání ramene A a ramene C, a proto nebylo možné provést další formální testování podle předem definovaného hierarchického pořadí testování.

Na základě doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (iDMC) bylo při časně kontrole přežití zastaveno zařazování pacientů s nádory s nízkou expresí PD-L1 (< 5 % pozitivně se barvících imunitních buněk při imunohistochemickém vyšetření pomocí testu VENTANA PD-L1 [SP142]) do ramene s atezolizumabem v monoterapii, jakmile bylo u této podskupiny zjištěno snížené celkové přežití při neplánované časně analýze; došlo k tomu ale až po zařazení naprosté většiny pacientů.

Ze 719 pacientů zařazených do ramena s atezolizumabem v monoterapii ($n = 360$) a do ramena se samotnou chemoterapií ($n = 359$) bylo 50, resp. 43 pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou podle Galskyho kritérií a mělo nádory s vysokou expresí PD-L1 (≥ 5 % pozitivně se barvících imunitních buněk při imunohistochemickém vyšetření pomocí testu VENTANA PD-L1 [SP142]). Ve výzkumné analýze této podskupiny pacientů byl nestratifikovaný HR pro OS rovný 0,56 (95% CI = 0,34 – 0,91). Medián OS byl 18,6 měsíce (95% CI = 14,0 – 49,4) v ramenu s atezolizumabem v monoterapii vs. 10,0 měsíce (95% CI = 7,4 – 18,1) v ramenu se samotnou chemoterapií (viz obrázek 2).

Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů, kteří byli nezpůsobilí k léčbě cisplatinou a jejichž nádory měly vysokou expresi PD-L1 (rameno B vs. rameno C)



Nemalobuněčný karcinom plic

Adjuvantní léčba v časném stadiu NSCLC

IMpower010 (GO29527): randomizovaná studie fáze III u pacientů s resekovaným NSCLC po chemoterapii na bázi cisplatinu

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III GO29527 (IMpower010) ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s NSCLC ve stadiu IB (nádory ≥ 4 cm) až IIIA (podle Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. vydání).

Následující výběrová kritéria definují pacienty s vysokým rizikem rekurence, kteří jsou zahrnuti do terapeutické indikace, a odrážejí populaci pacientů ve stadiu II - IIIA podle 7. vydání stagingového systému:

Velikost nádoru ≥ 5 cm; nebo nádor jakékoli velikosti, který je doprovázen onemocněním ve stadiu N1 nebo N2; nebo nádor, který zasahuje do hrudních struktur (přímo zasahuje parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, frenický nerv, mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, tracheu, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu); nebo nádory, které zasahují hlavní bronchus < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo nádory, které jsou spojeny s atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou celé plic; nebo nádory se samostatným uzlem (uzly) ve stejném laloku nebo jiném ipsilaterálním laloku než primárním.

Do studie nebyli zahrnuti pacienti s onemocněním ve stadiu N2 s nádory zasahujícími do mediastina, srdce, velkých cév, trachey, nervus laryngeus recurrens, jícnu, těla obratlů, kariny nebo se samostatným uzlem (uzly) v jiném ipsilaterálním laloku.

Celkem 1 280 zařazených pacientů po úplné resekci nádorů splňovalo podmínky k absolvování až 4 cyklů chemoterapie na bázi cisplatinu. Chemoterapeutické režimy na bázi cisplatinu uvádí tabulka 6.

Tabulka 6: Adjuvantní chemoterapeutické režimy (IMpower010)

Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny: cisplatina 75 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 každého 21denního cyklu s jedním z následujících léčebných režimů	vinorelbin 30 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 a 8
	docetaxel 75 mg/m ² intravenózně ve dnech 1
	gemcitabin 1 250 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 a 8
	pemetrexed 500 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 (neskvamózní)

Celkem 1 005 pacientů bylo po absolvování (až 4 cyklů) chemoterapie na bázi cisplatin randomizováno v poměru 1 : 1 k atezolizumabu (rameno A) nebo nejlepší podpůrné péči (best supportive care, BSC) (rameno B). Atezolizumab byl podáván intravenózní infuzí ve fixní dávce 1 200 mg každé 3 týdny po dobu 16 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, stadia onemocnění, histologie a exprese PD-L1.

Pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, očkování živou atenuovanou vakcínou během 28 dnů před randomizací, podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací byli vyloučeni. Hodnocení nádoru se provádělo při zahájení randomizační fáze a každé 4 měsíce během prvního roku po dnu 1 cyklu 1, pak každých 6 měsíců do roku pět, a poté jednou ročně.

Demografická charakteristika a výchozí onemocnění ITT populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 62 let (rozmezí: 26 až 84 let) a 67 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (73 %) a 24 % byli Asijci. Většina pacientů byli současní nebo bývalí kuřáci (78 %). Pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (55 %) nebo 1 (44 %). Celkově mělo 12 % pacientů onemocnění ve stadiu IB, 47 % ve stadiu II a 41 % ve stadiu IIIA. Při měření exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP263) mělo 55 % pacientů expresi ≥ 1 % a 26 % pacientů expresi ≥ 50 %.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez známek onemocnění (DFS) hodnocené zkoušejícím. DFS bylo definováno jako doba ode dne randomizace do dne výskytu kterékoliv z následujících příhod: první doložená rekurence onemocnění, nový primární NSCLC nebo úmrtí z jakékoliv příčiny podle toho, co nastalo dříve. Primárním cílem účinnosti bylo zhodnotit DFS v populaci pacientů ve stadiu II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % na TC. Hlavními sekundárními cíli účinnosti bylo zhodnotit DFS v populaci pacientů se stadiem II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC a celkové přežití (OS) v ITT populaci.

V době interim analýzy DFS studie splnila primární cílový parametr. V analýze pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až IIIA bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (n = 209) bylo pozorováno zlepšení DFS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s BSC. Při závěrečné analýze DFS byly výsledky konzistentní, s mediánem doby sledování 65 měsíců.

Hlavní výsledky hodnocení účinnosti pro DFS a OS v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK uvádí tabulka 7. Kaplan-Meierovy křivky pro DFS jsou uvedeny na obrázku 3.

Tabulka 7: Souhrn účinnosti v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (IMpower010)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (nejlepší podpůrná péče)
Zkoušejícím hodnocené DFS*	n = 106	n = 103
Počet příhod (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Medián trvání DFS (měsíce)	NE	42,9

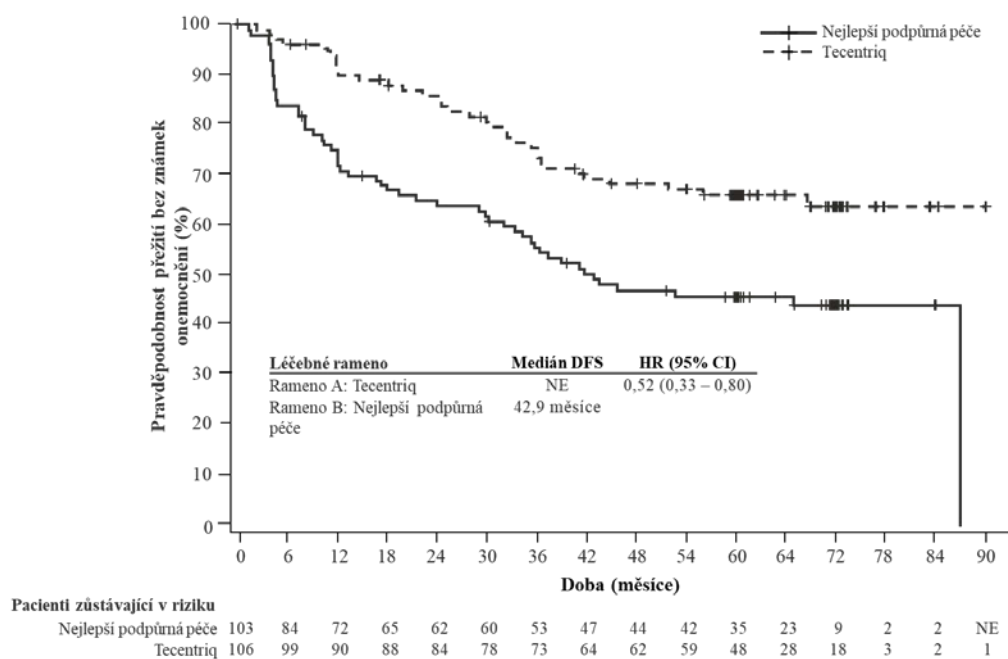
Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (nejlepší podpůrná péče)
95% CI	(NE)	(32,0 – NE)
Stratifikovaný† poměr rizik (95% CI)	0,52 (0,33 – 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Počet příhod (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Medián OS (měsíce)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0 – NE)
Stratifikovaný† poměr rizik (95% CI)	0,47 (0,28 – 0,80)	

DFS = přežití bez známek onemocnění; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

* Aktualizovaná analýza DFS a OS ke dni 26. ledna 2024

† Stratifikováno podle stadia, pohlaví a histologie.

Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez známek onemocnění v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (IMpower010)



Zjištěné zlepšení DFS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s BSC bylo konzistentně prokázáno u většiny předem specifikovaných podskupin populace pacientů ve stadiu II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK včetně pacientů s neskvamózním NSCLC (nestratifikovaný HR 0,40; 95% CI = 0,23 – 0,70; medián DFS nehodnotitelný vs. 36,8 měsíce) i pacientů se skvamózním NSCLC (nestratifikovaný HR = 0,67; 95% CI = 0,34 – 1,32; medián DFS nebylo možné odhadnout).

Léčba v první linii pokročilého NSCLC

IMpower150 (GO29436): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, IMpower150, ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou

s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie.

Do studie nebyli zařazeni pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací, s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS a pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitu plicních ložisek. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Celkem bylo zařazeno 1 202 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 8. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jatrních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC.

Tabulka 8: Intravenózní léčebné režimy (IMpower150)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti)

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Úvodní dávka paklitaxelu pro pacienty asijského etnika byla 175 mg/m² z důvodu vyšší celkové úrovně hematologických toxicit u pacientů z asijských zemí ve srovnání s pacienty z neasijských zemí

^c Paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 nebo 6 cyklů, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve

^d Bevacizumab se podává do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity

Demografická charakteristika a výchozí onemocnění pro studijní populaci bylo mezi léčebnými rameny dobře vyváжено. Medián věku byl 63 let (rozmezí: 31 až 90) a 60 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (82 %). Přibližně 10 % pacientů mělo známou mutaci EGFR, 4 % měla známé přestavby ALK, 14 % mělo výchozí jatrní metastázy a většina pacientů byli kuřáci nebo bývalí kuřáci (80 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (43 %) nebo 1 (57 %). Celkem 51 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 ≥ 1 % TC nebo ≥ 1 % IC a 49 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 < 1% TC a < 1% IC.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy pro PFS byl 15,3 měsíce. U populace ITT, která zahrnovala pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK po předchozí léčbě inhibitory tyrosinkinázy, bylo prokázáno klinicky smysluplné zlepšení PFS v ramenu B ve srovnání s ramenem C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72, medián PFS 8,3 vs. 6,8 měsíce).

Medián doby sledování pacientů v době interim analýzy pro OS byl 19,7 měsíce. Přehled klíčových výsledků této analýzy je stejně jako aktualizovaná analýza PFS v populaci ITT uveden v tabulce 9 a 10. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci ITT je uvedena na obrázku 4. Přehled výsledků OS v podskupinách ITT a PD-L1 je uveden na obrázku 5. Obrázky 6 a 7 dále uvádějí aktualizované výsledky pro PFS.

Tabulka 9: Přehled aktualizovaných údajů účinnosti v populaci ITT (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno C (bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Sekundární cílové parametry[#]			
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06) 0,2194	0,59 (0,50; 0,69) < 0,0001	---
Hodnota p ^{1,2}			
12měsíční PFS (%)	24	38	20
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03) 0,0983	0,76 (0,63; 0,93) 0,006	---
Hodnota p ^{1,2}			
6měsíční OS (%)	84	85	81
12měsíční OS (%)	66	68	61
Zkoušejícím hodnocená nejlepší celková odpověď*³ (RECIST v 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Počet pacientů reagujících na léčbu (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Počet úplných odpovědí (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Počet částečných odpovědí (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Zkoušejícím hodnocená DOR* (RECIST v 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Medián (měsíce)	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Primární cílové parametry účinnosti byly PFS a OS a byly analyzovány v populaci ITT divokého typu (WT), tj. nezahrnující pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

² Pro informační účely; v populaci ITT nebyly podle předem stanovené hierarchie analýz dosud prováděny formální testy srovnání mezi ramenem B a ramenem C a mezi rameny A a C

³ Nejlepší celková odpověď pro úplnou odpověď a částečnou odpověď

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

[^] Rameno C je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

*Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1;

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití.

Tabulka 10: Přehled aktualizovaných údajů účinnosti v populaci ITT, rameno A vs. rameno B (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
Hodnota p ^{1,2}	< 0,0001	
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
Hodnota p ^{1,2}	0,3000	

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

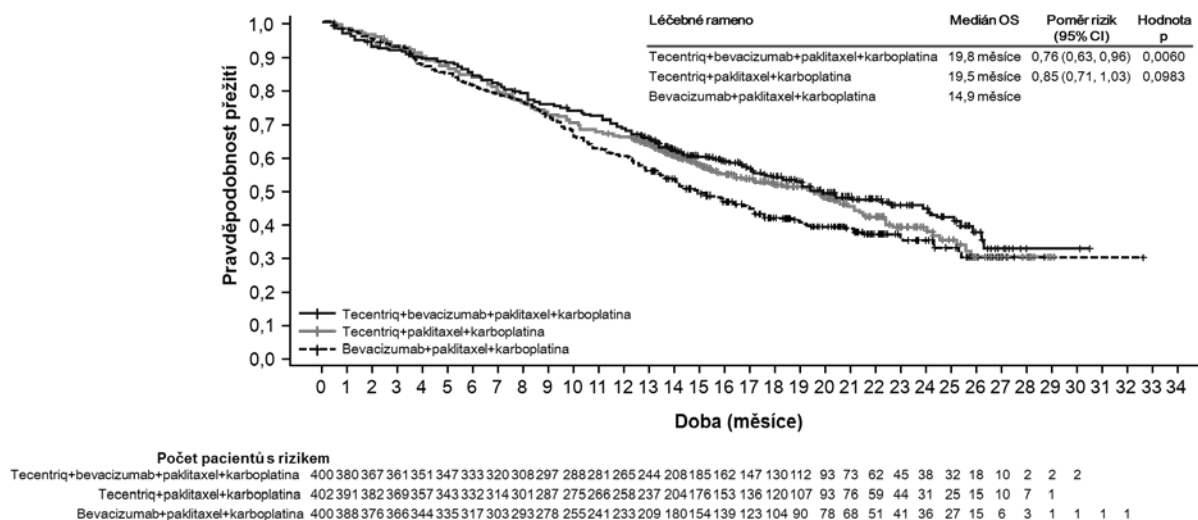
² Pro informační účely; v populaci ITT nebylo podle předem stanovené hierarchie analýz zahrnuto srovnání mezi ramenem A a ramenem B

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jatrních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

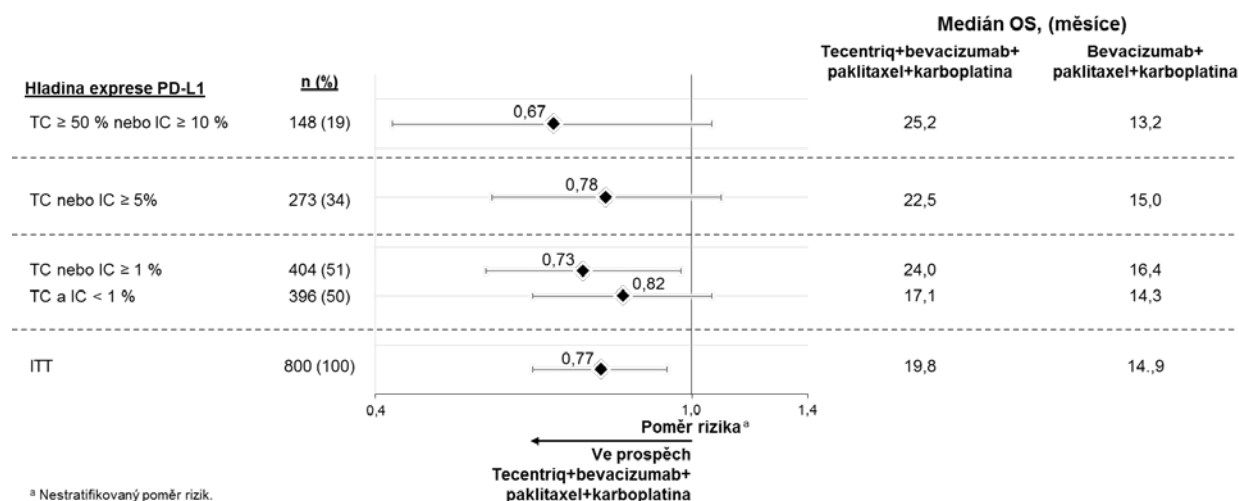
* Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

[^] Rameno A je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

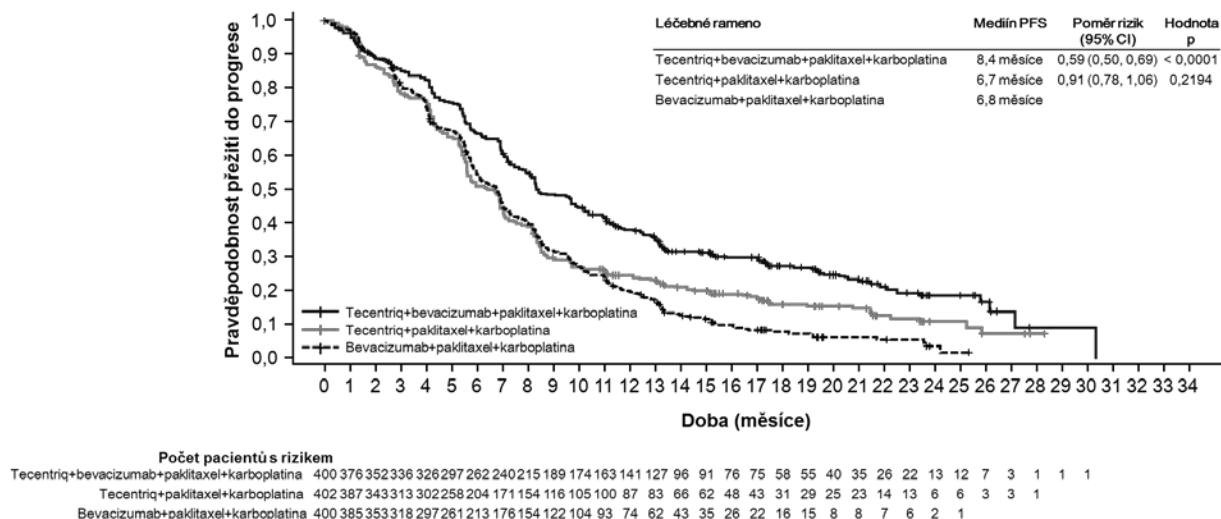
Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci ITT (IMpower150)



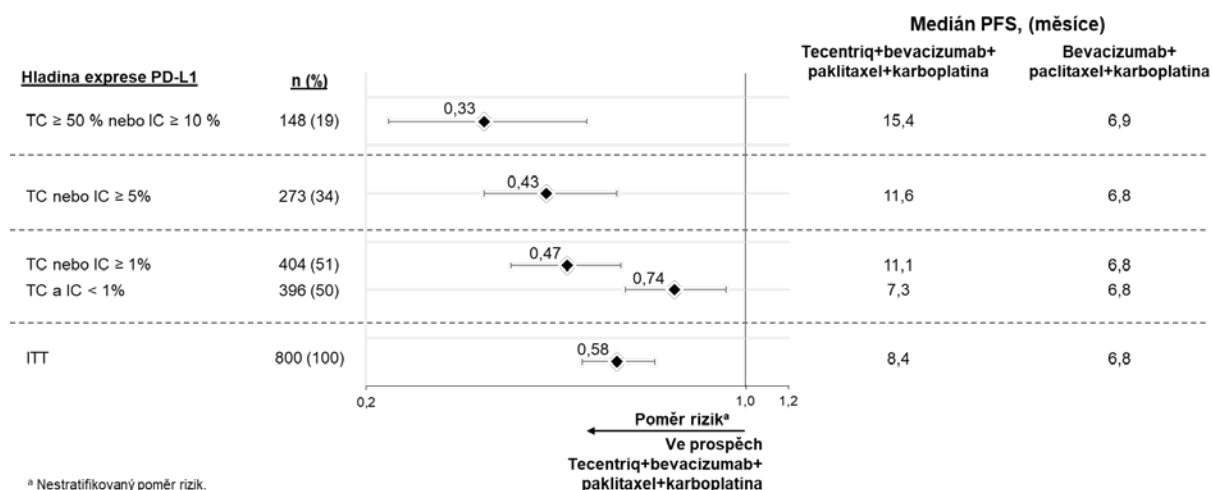
Obrázek 5: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Obrázek 6: Kaplan-Meierova křivka PFS v populaci ITT (IMpower150)



Obrázek 7: Forest plot přežití bez progresu podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Předem stanovené podskupinové analýzy z interim analýzy pro OS prokázaly zlepšení OS v ramenu B v porovnání s ramenem C, a to u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (poměr rizik [HR]: 0,54; 95% CI: 0,29; 1,03; medián OS nedosažen vs. 17,5 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,52; 95% CI: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs. 9,4 měsíce). Byla také prokázána zlepšení PFS u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (HR: 0,55; 95% CI: 0,35; 0,87; medián PFS 10,0 vs. 6,1 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,41; 95% CI: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 měsíce). Výsledky OS byly podobné u pacientů ve věku < 65 let, respektive u podskupin s pacienty ve věku ≥ 65 let. Údaje pro pacienty ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry. U žádné podskupinové analýzy nebylo plánované formální statistické testování.

IMpower130 (GO29537): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, randomizovaná studie fáze III, GO29537 (IMpower130) ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie. Pacienti s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK museli absolvovat předchozí léčbu inhibitory tyrosinkinázy.

Stadium bylo určeno podle směrnic American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydání. Ze studie byli vyloučeni pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací a s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS. Do studie nemohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě agonisty CD137 nebo imunoterapii checkpoint inhibitory (terapeutickými protilátkami proti PD-1 a PD-L1). Do studie ale mohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě protilátkami proti CTLA-4 za podmínky, že poslední dávku dostali alespoň 6 týdnů před randomizací a neměli v anamnéze žádné těžké (stupeň 3 a 4 podle NCI CTCAE) imunitně zprostředkované nežádoucí účinky léčby protilátkami proti CTLA-4. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po cyklu 1, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Zařazení pacienti včetně pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 11. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC. Pacienti ve skupině s léčebným režimem B mohli být po progresi onemocnění převedeni na monoterapii atezolizumabem.

Tabulka 11: Intravenózní léčebné režimy (IMpower130)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Nejlepší podpůrná péče nebo pemetrexed

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Nab-paklitaxel se podává ve dnech 1, 8 a 15 každého cyklu

^c Nab-paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 až 6 cyklů nebo progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci definovanou jako ITT-WT (n = 679) byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 18 až 86 let). Většina pacientů byli muži (59 %) a běloši (90 %). Celkem 14,7 % pacientů mělo výchozí jaterní metastázy a většina pacientů (90 %) byli kuřáci nebo bývalí kuřáci. Většina pacientů měla výchozí výkonnostní stav ECOG 1 (59 %) a expresi PD-L1 < 1 % (přibližně 52 %). Ze 107 pacientů v rameni B, kteří dosáhli po úvodní léčbě stabilního onemocnění, částečné nebo úplné odpovědi, byla 40 pacientům podána udržovací léčba pemetrexedem.

Primární analýza byla provedena se všemi pacienty kromě pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (n = 679) definovanými jako populace ITT-WT. Pacienti měli medián doby sledování přežití 18,6 měsíce a měli lepší OS a PFS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s kontrolním ramenem. Tabulka 12 uvádí přehled klíčových výsledků. Obrázky 8 a 10 znázorňují Kaplan-Meierovy křivky pro OS, resp. PFS. Výzkumné výsledky pro OS a PFS podle exprese PD-L1 jsou shrnuty na obrázcích 9 a 11. Pacienti s jaterními metastázami neměli lepší PFS nebo OS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s nab-paklitaxelem a karboplatinou (HR = 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47 pro PFS a HR = 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72 pro OS).

Celkem 59 % pacientů v ramenu s nab-paklitaxelem a karboplatinou dostalo po progresi onemocnění imunoterapii k léčbě karcinomu, která zahrnovala atezolizumab jako zkříženou léčbu (41 % všech pacientů), ve srovnání se 7,3 % pacientů v ramenu s atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou.

Ve výzkumné analýze s delším následným sledováním (medián: 24,1 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou nezměněn, s HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabulka 12: Přehled údajů účinnosti ze studie IMpower130 (v populaci ITT-WT) pro primární analýzu

Cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (nab-paklitaxel + karboplatina)
Koprimární cílové parametry		
OS	n = 451	n = 228
Počet úmrtí (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
Hodnota p	0,033	
12měsíční OS (%)	63	56
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)	n = 451	n = 228
Počet příhod (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
Hodnota p	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	29 %	14 %
Ostatní cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocený ORR (RECIST v 1.1)[^]	n = 447	n = 226
Počet pacientů s potvrzenou odpovědí na léčbu (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Počet úplných odpovědí (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Počet částečných odpovědí (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Zkoušejícím hodnocená potvrzená DOR (RECIST v 1.1)[^]	n = 220	n = 72
Medián (měsíce)	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

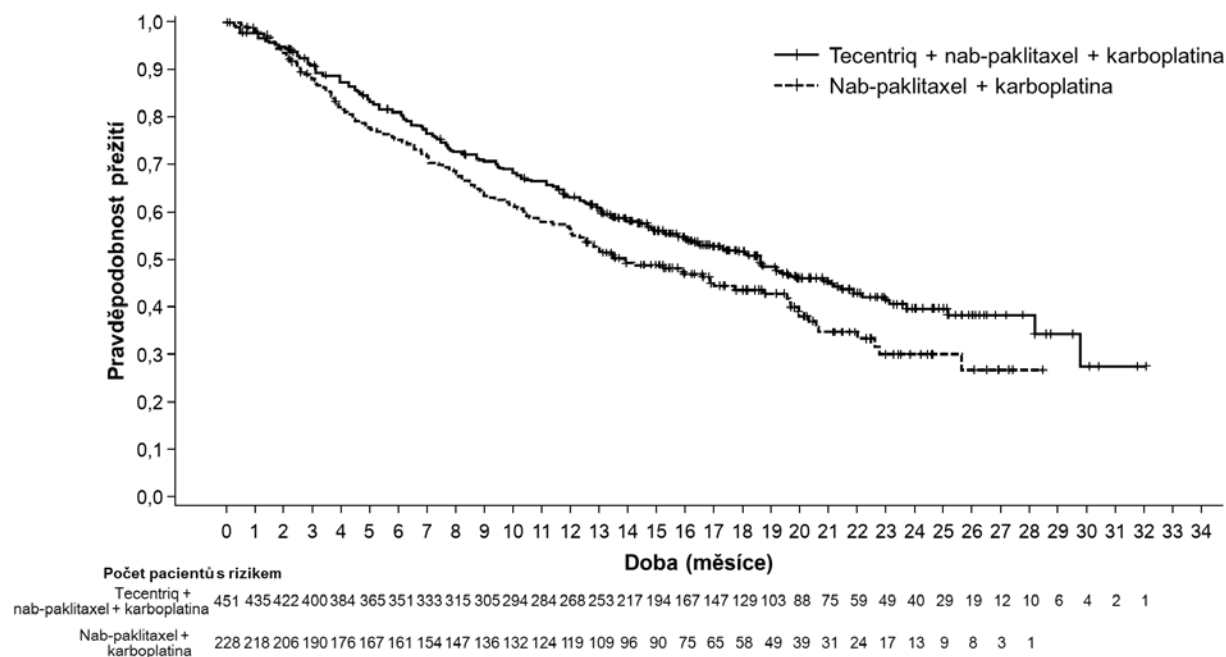
[‡] Stratifikace podle pohlaví a exprese PD-L1 na TC a IC

[^] Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

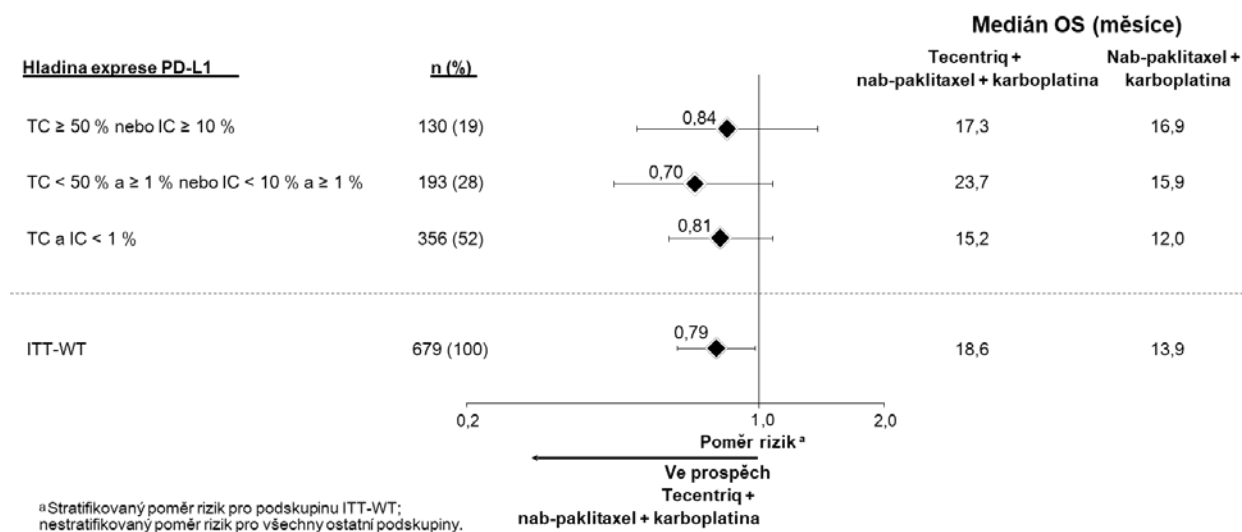
PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti;

ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití

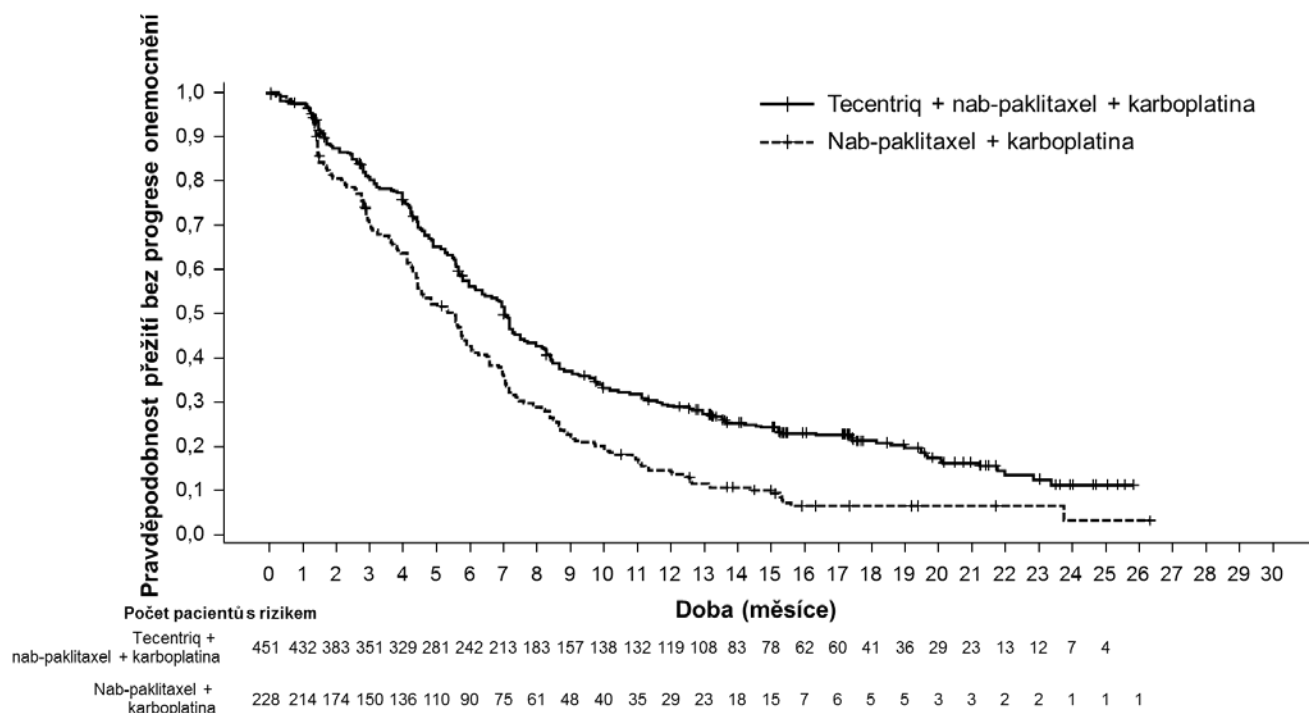
Obrázek 8: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (IMpower130)



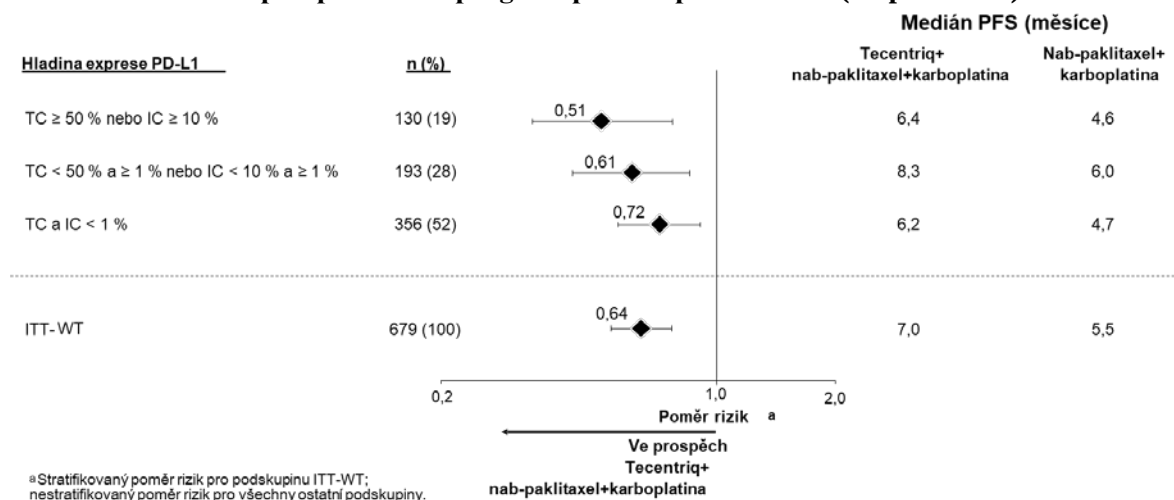
Obrázek 9: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 (IMpower130)



Obrázek 10: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (IMpower130)



Obrázek 11: Forest plot přežití bez progresce podle exprese PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s metastazujícím NSCLC nepředlčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III, IMpower110, ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu u pacientů s metastazujícím NSCLC bez předchozí chemoterapie. Pacienti měli expresi PD-L1 $\geq 1\%$ TC (barvení $\geq 1\%$ nádorových buněk) nebo $\geq 1\%$ IC (barvení tumor infiltrujících imunitních buněk pokrývajících $\geq 1\%$ plochy tumoru) hodnocenou testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Celkem 572 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene A s atezolizumabem nebo do ramene B s chemoterapií. Atezolizumab byl podáván intravenózní infuzí ve fixní dávce 1 200 mg každé 3 týdny do ztráty klinického přínosu podle hodnocení zkoušejícího lékaře nebo do nepřijatelné toxicity. Chemoterapeutické režimy uvádí tabulka 13. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, výkonnostního stavu ECOG, histologie a exprese PD-L1 na TC a IC.

Tabulka 13: Intravenózní chemoterapeutické režimy (IMpower110)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
B (neskvamózní)	Cisplatina ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) NEBO karboplatina ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (skvamózní)	Cisplatina ^a (75 mg/m ²) + gemcitabin ^{a,c} (1 250 mg/m ²) NEBO karboplatina ^a (AUC 5) + gemcitabin ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Nejlepší podpůrná péče ^d

^a Cisplatina, karboplatina, pemetrexed a gemcitabin se podávají do absolvování 4 nebo 6 cyklů, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

^b Pemetrexed se podává v udržovacím režimu každých 21 dnů do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

^c Gemcitabin se podává ve dnech 1 a 8 každého cyklu.

^d Zkřížení z kontrolního ramene (platinová chemoterapie) do ramene s atezolizumabem (rameno A) nebylo povoleno.

Pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze, po očkování živou atenuovanou vakcínou během 28 dnů před randomizací, podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací, s aktivními nebo neléčenými metastázami v CNS byli vyloučeni. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po dnu 1 cyklu 1, a pak každých 9 týdnů.

Demografická charakteristika a výchozí charakteristika onemocnění u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % TC nebo ≥ 1 % IC bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 554) byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 64,5 let (rozmezí: 30 až 87 let) a 70 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (84 %) a Asijci (14 %). Většina pacientů byli současní nebo bývalí kuřáci (87 %) a pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (36 %) nebo 1 (64 %). Celkem 69 % pacientů mělo neskvamózní onemocnění a 31 % pacientů mělo skvamózní onemocnění. Demografická charakteristika a výchozí charakteristika onemocnění u pacientů s vysokou expresí PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC) bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 205) obecně reprezentovaly širší studijní populaci a byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. V době interim analýzy OS bylo u pacientů s vysokou expresí PD-L1 bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 205) prokázáno statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných do ramena A s atezolizumabem ve srovnání s chemoterapií (rameno B) (HR = 0,59; 95% CI = 0,40 – 0,89; medián OS = 20,2 měsíce vs. 13,1 měsíce; oboustranná hodnota p = 0,0106). Medián doby sledování přežití u pacientů s vysokou expresí PD-L1 byl 15,7 měsíce.

Ve výzkumné analýze OS s delší dobou sledování přežití (medián: 31,3 měsíce) u těchto pacientů se medián OS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s primární interim analýzou OS nezměnil (20,2 měsíce), zatímco v ramenu s chemoterapií byl 14,7 měsíce (HR = 0,76; 95% CI = 0,54 – 1,09). Klíčové výsledky výzkumné analýzy jsou uvedeny v tabulce 14. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a PFS u pacientů s vysokou expresí PD-L1 jsou uvedeny na obrázcích 12 a 13. Mortalita během prvních 2,5 měsíců byla vyšší v ramenu s atezolizumabem (16/107, 15 %) než v ramenu s chemoterapií (10/98, 10,2 %). Nebylo možné určit žádný konkrétní faktor nebo faktory související s předčasnými úmrtími.

Tabulka 14: Souhrn účinnosti u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC (IMpower110)

Cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (chemoterapie)
Primární cílový parametr		
Celkové přežití	n = 107	n = 98
Počet úmrtí (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,76 (0,54;1,09)	
12měsíční OS (%)	66,1	52,3
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)	n = 107	n = 98
Počet příhod (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Medián trvání PFS (měsíce)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,59 (0,43 – 0,81)	
12měsíční PFS (%)	39,2	19,2
Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)	n = 107	n = 98
Počet respondérů (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Počet úplných odpovědí (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Počet částečných odpovědí (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Zkoušejícím hodnocené DOR (RECIST v. 1.1)	n = 43	n = 28
Medián (měsíce)	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

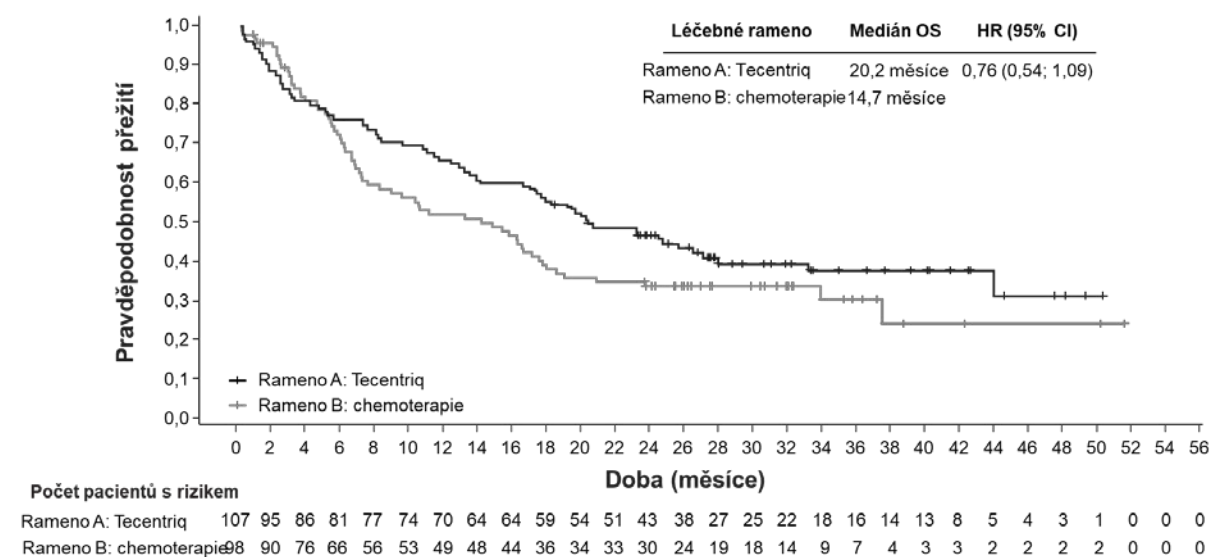
[‡] Stratifikace podle pohlaví a výkonnostního stavu ECOG (0 vs. 1).

PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1;

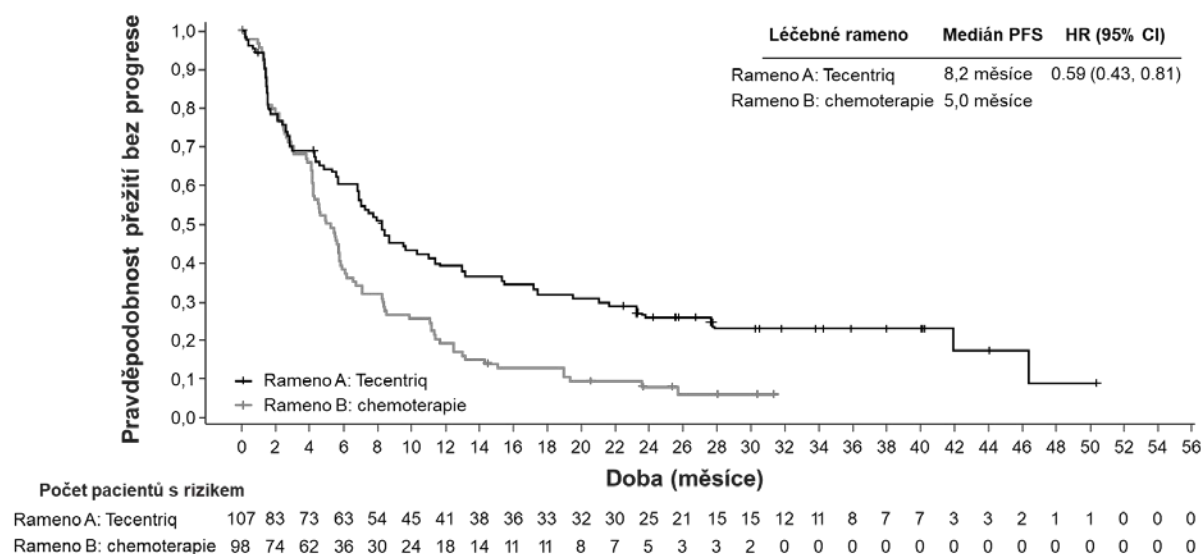
CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi;

OS = celkové přežití; NE = nelze odhadnout.

Obrázek 12. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Obrázek 13. Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu u pacientů s vysokou expresí PD-L1 $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Pozorované zlepšení OS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s chemoterapií bylo konzistentně prokázáno v obou podskupinách pacientů s vysokou expresí PD-L1 včetně pacientů s neskvamózním NSCLC (HR = 0,62; 95% CI = 0,40 – 0,96; medián OS = 20,2 vs. 10,5 měsíce) i pacientů se skvamózním NSCLC (HR = 0,56; 95% CI = 0,23 – 1,37; medián OS = není dosaženo vs. 15,3 měsíce). Údaje pro pacienty ve věku ≥ 75 let a pacienty, kteří nikdy nekouřili, jsou příliš omezené, a pro tyto podskupiny tak nelze učinit žádné závěry.

Studie IPSOS (MO29872): randomizovaná studie fáze III s pacienty bez předchozí léčby lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího NSCLC, kteří nejsou způsobilí k chemoterapii na bázi platiny

Byla provedena otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze III, MO29872 (IPSOS), k hodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu ve srovnání s chemoterapeutickým režimem s jednou látkou (vinorelbin nebo gemcitabin podle rozhodnutí zkoušejícího lékaře) u pacientů bez předchozí léčby s pokročilým nebo rekurentním (stadium IIIB [podle klasifikace AJCC 7. vydání] nevhodné k multimodální léčbě) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC u pacientů, kteří nebyli způsobilí k chemoterapii na bázi platiny.

Pacienti, kteří nebyli způsobilí k chemoterapii na bázi platiny, jsou definováni pomocí následujících výběrových kritérií, která jsou součástí terapeutické indikace: pacienti ve věku > 80 let nebo s výkonnostním stavem ECOG = 3 nebo pacienti s výkonnostním stavem ECOG = 2 v kombinaci s relevantními komorbiditami nebo staršího věku (≥ 70 let) v kombinaci s relevantními komorbiditami. Relevantní komorbidity souvisejí se srdečními poruchami, poruchami nervového systému, psychiatrickými poruchami, cévními poruchami, renálními poruchami, poruchami metabolismu a výživy nebo plicními poruchami, které jsou kontraindikacemi léčby na bázi platiny podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Ze studie byli vyloučeni pacienti ve věku do 70 let s výkonnostním stavem ECOG = 0 nebo 1; pacienti s aktivními nebo neléčenými metastázami centrálního nervového systému; pacienti očkováni živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací; pacienti po užití systémových imunostimulačních nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků během 4 týdnů před randomizací. Ze studie byli vyloučeni i pacienti s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Pacienty bylo možné zařadit bez ohledu na status PD-L1.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k atezolizumabu (rameno A) nebo chemoterapii (rameno B). Atezolizumab byl podáván ve fixní dávce 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny.

Chemoterapeutické režimy uvádí tabulka 15. Léčba byla podávána do progresu onemocnění podle kritérií RECIST v. 1.1 nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle histologie (skvamózní/neskvamózní), exprese PD-L1 (PD-L1 hodnoceno imunohistochemicky pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 nebo IC3 vs. TC0/1/2 a IC0/1/2 vs. není známo) a mozkových metastáz (ano/ne).

Tabulka 15: Léčebné režimy (IPSOS)

Léčebný režim	
A	atezolizumab 1 200 mg intravenózní infuzí ve dnu 1 každého 21denního cyklu
B	vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² intravenózní infuzí nebo 60 – 80 mg/m ² perorálně ve dnech 1 a 8 každého 21denního cyklu nebo ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu nebo jednou týdně nebo gemcitabin: 1 000 – 1 250 mg/m ² intravenózní infuzí ve dnech 1 a 8 každého 21denního cyklu nebo ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu

Do studie bylo zařazeno celkem 453 pacientů (populace s léčebným úmyslem, ITT). Populaci tvořili převážně běloši (65,8 %) mužského pohlaví (72,4 %). Medián věku pacientů byl 75 let a 72,8 % pacientů bylo ve věku 70 let nebo starších. Podíl pacientů s výkonnostním stavem ECOG rovným 0 byl 1,5 %, rovným 1 byl 15 %, rovným 2 byl 75,9 % a rovným 4 byl 7,5 %. Celkově mělo 13,7 % pacientů onemocnění ve stadiu IIIB nevhodné k multimodální léčbě a 86,3 % mělo onemocnění ve stadiu IV. Při měření exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP263) mělo 46,8 % pacientů expresi TC < 1 %, 28,7 % pacientů mělo expresi 1 – 49 % a 16,6 % pacientů mělo expresi ≥ 50 %; 7,9 % pacientů mělo neznámý status exprese PD-L1.

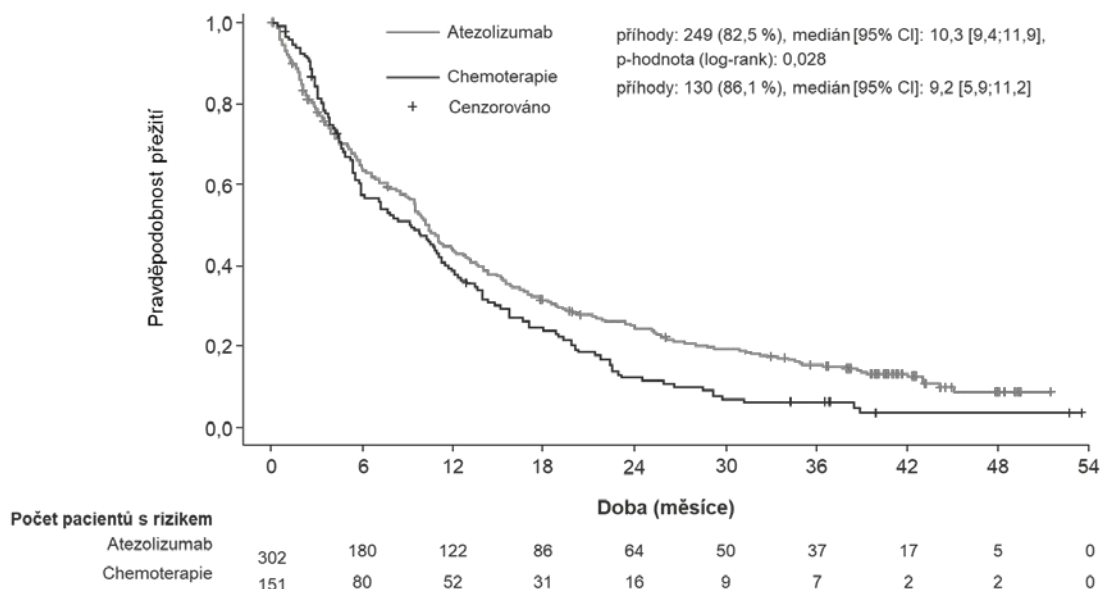
Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (OS). Medián následného sledování v době konečné analýzy OS byl 41,0 měsíce. Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 16 a na obrázku 14.

Tabulka 16: Přehled výsledků účinnosti pro pacienty s NSCLC nezpůsobilých k léčbě na bázi platiny (IPSOS)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n = 302)	Chemoterapie (n = 151)
Primární cílový parametr		
OS		
Počet příhod (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Medián doby do příhody (měsíce) (95% CI)	10,3 (9,4 – 11,9)	9,2 (5,9 – 11,2)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI) [†]	0,78 (0,63 – 0,97)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	p = 0,0028	
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v. 1.1)		
Počet příhod (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce) (95% CI)	4,2 (3,7 – 5,5)	4,0 (2,9 – 5,4)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI) [†]	0,87 (0,70 – 1,07)	
ORR (RECIST v. 1.1)		
Počet potvrzených respondérů (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST v. 1.1)		
Medián (měsíce) (95% CI)	14,0 (8,1 – 20,3)	7,8 (4,8 – 9,7)
CI – interval spolehlivosti; DOR – doba trvání odpovědi; ORR – míra objektivní odpovědi; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresu; RECIST – Kritéria pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů v. 1.1.		

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n = 302)	Chemoterapie (n = 151)
† Odhadovaný poměr rizik a 95% CI na základě Coxova modelu s léčebnou skupinou jako kovariátou. Pro stratifikovanou analýzu byly jako stratifikační faktory přidány histologický podtyp, PD-L1 hodnoceno imunohistochemicky a mozkové metastázy (ano/ne).		

Obrázek 14. Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití u pacientů s NSCLC nezpůsobilých k léčbě na bázi platiny (IPSOS)



Léčba ve druhé linii NSCLC

OAK (GO28915): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, OAK, která posuzovala účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu léčby režimy obsahujícími platinu nebo po jejím skončení k progresi. Z této studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou autoimunitního onemocnění, aktivních nebo na kortikosteroidech závislých metastáz v mozku, podání živé, atenuované vakcíny v průběhu 28 dnů před zařazením, podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Hodnocení nádoru byla v prvních 36 týdnech prováděna každých 6 týdnů a každých 9 týdnů poté. Vzorky nádoru byly prospektivně hodnoceny na expresi PD-L1 v nádorových buňkách (TC) a nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC).

Bylo zařazeno celkem 1 225 pacientů, přičemž populace pro primární analýzu byla tvořena dle plánu analýzy prvními 850 randomizovanými pacienty. Randomizace byla stratifikována podle stavu exprese PD-L1 v IC, podle počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě atezolizumabem nebo docetaxelem.

Atezolizumab byl podáván jako fixní dávka 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického benefitu posouzeného zkoušejícím lékařem. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,1 měsíce v rameni s docetaxelem a 3,4 měsíce v rameni s atezolizumabem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění v populaci pro primární analýzu byly dobře vyvážené mezi oběma léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 33 až 85) a 61 % pacientů

byli muži. Většina pacientů byli běloši (70 %). Přibližně tři čtvrtiny pacientů měli histologicky neskvamózní onemocnění (74 %), 10 % mělo známou EGFR mutaci, 0,2 % mělo známá přeskupení ALK, 10 % mělo mozkové metastázy při zahájení a většina pacientů byli současní nebo dřívější kuřáci (82 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (37 %) nebo 1 (63 %). Sedmdesát pět procent pacientů dostalo pouze jeden předchozí léčebný režim s platinou.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. Klíčové výsledky této studie s mediánem sledování přežití 21 měsíců jsou shrnuty v tabulce 17. Kaplan-Meierovy křivky pro OS v populaci ITT jsou předloženy na obrázku 15. Obrázek 16 shrnuje výsledky OS v ITT a podskupinách podle PD-L1 a prokazuje přínos z hlediska OS u atezolizumabu ve všech podskupinách včetně těch s expresí PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabulka 17: Souhrn účinnosti v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení)* (OAK)

Primární parametr účinnosti	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
Primární parametr účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikovaný [†] poměr rizik (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12měsíční OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18měsíční OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím lékařem hodnocené PFS (RECIST v1.1) n=425 n=425		
Počet příhod (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Zkoušejícím lékařem hodnocená ORR (RECIST v1.1) n=425 n=425		
Počet respondérů (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Zkoušejícím lékařem hodnocené DOR (RECIST v1.1) n=58 n=57		
Medián v měsících	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; NE = nelze odhadnout; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; RECIST = Kritéria pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů v1.1.

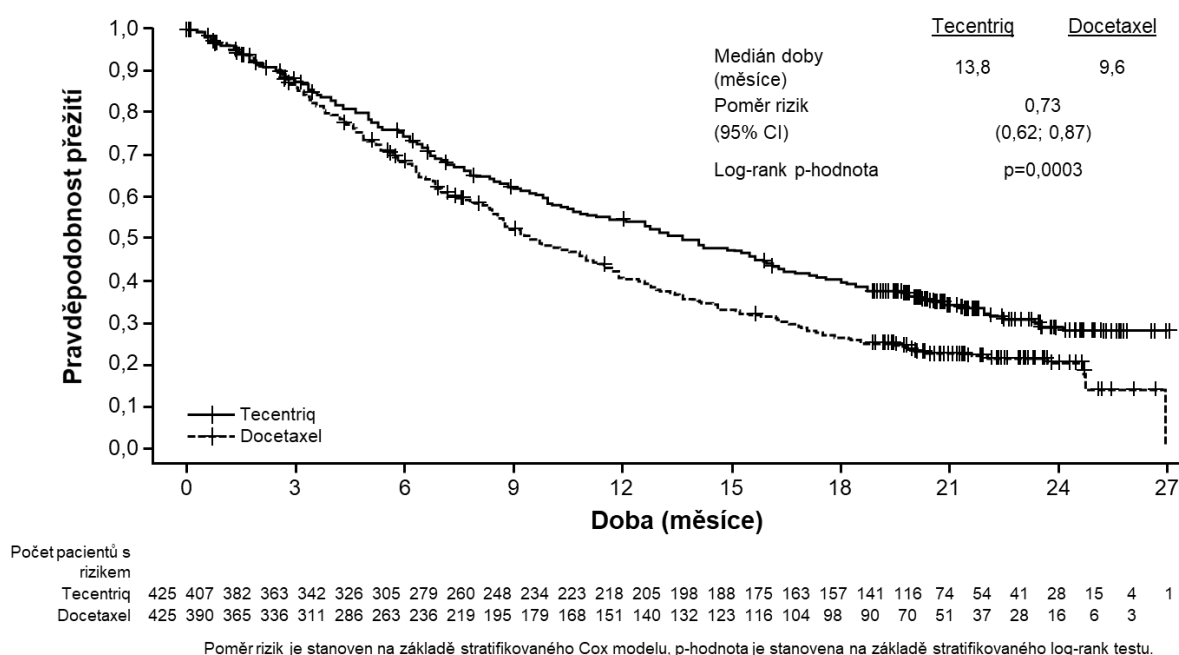
* Populace pro primární analýzu se skládá z prvních 850 randomizovaných pacientů.

[†]Stratifikováno podle exprese PD-L1 v nádor infiltrujících imunitních buňkách, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a histologie

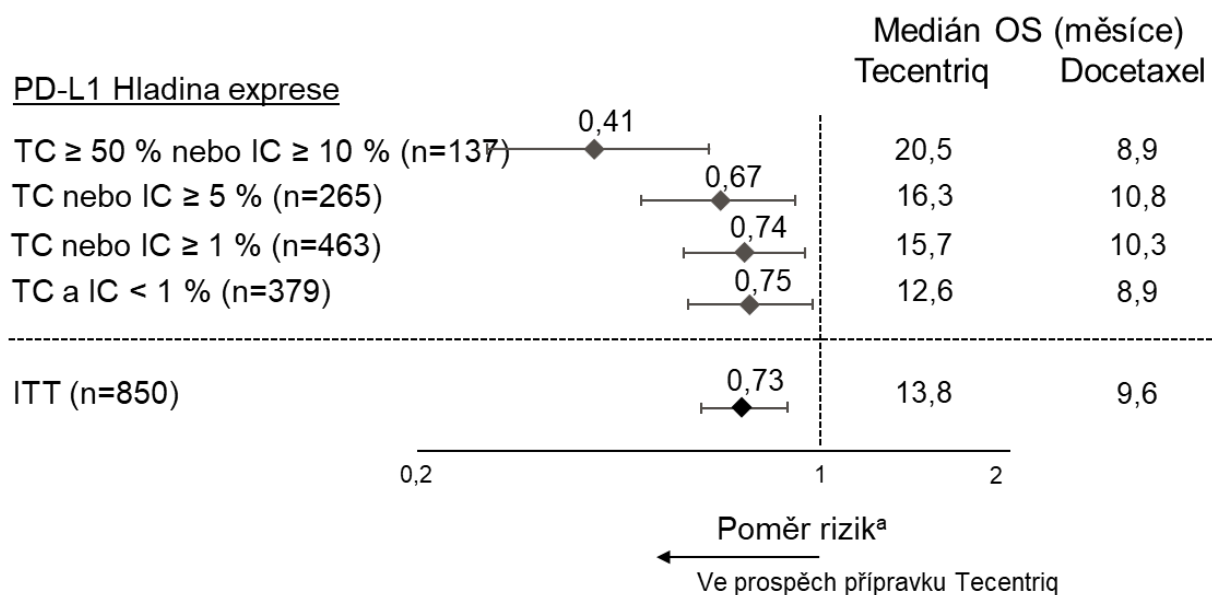
** Vychází ze stratifikovaného log-rank testu

*** Vychází z odhadů Kaplan-Meierovy křivky

Obrázek 15: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení) (OAK)



Obrázek 16: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci pro primární analýzu (OAK)



^a Stratifikovaný poměr rizik (HR) pro ITT a TC nebo IC ≥ 1 %. Nestratifikovaný HR pro ostatní podskupiny.

U atezolizumabu bylo ve srovnání s docetaxelem pozorováno zlepšení OS jak u pacientů s neskvamózním NSCLC (poměr rizik [HR] 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 oproti 11,2 měsíců u atezolizumabu, respektive docetaxelu), tak u pacientů se skvamózním NSCLC (HR 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 oproti 7,7 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Pozorované zlepšení OS bylo prokázáno konzistentně napříč podskupinami pacientů včetně těch

s mozkovými metastázami při zařazení (HR 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 oproti 11,9 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu) a pacientů, kteří nikdy nekouřili (HR 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 oproti 12,6 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Avšak u pacientů s EGFR mutacemi nebylo zlepšení OS u atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem prokázáno (HR 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 oproti 16,2 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu).

U atezolizumabu bylo pozorováno prodloužení doby do zhoršení pacientem hlášené bolesti na hrudi měřenou pomocí EORTC QLQ-LC13 ve srovnání s docetaxelem (HR 0,71, 95% CI: 0,49; 1,05; medián nebyl dosažen ani v jednom ramenu). Doba do zhoršení dalších příznaků karcinomu plic (tj. kašle, dušnosti a bolesti v paži/rameni) měřená pomocí EORTC QLQ-LC13 byla u atezolizumabu a docetaxelu podobná. Tyto výsledky mají být interpretovány s vědomím, že se jedná o otevřenou studii.

POPLAR (GO28753): Randomizovaná studie fáze II u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná klinická studie fáze II POPLAR u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu nebo po léčbě režimem obsahujícím platinu k progresi bez ohledu na expresi PD-L1. Primárním výsledkem účinnosti bylo celkové přežití. Celkem 287 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě buď atezolizumabem (1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického benefitu) nebo docetaxelem (75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění). Randomizace byla stratifikována podle míry exprese PD-L1 v IC, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Aktualizovaná analýza s celkem pozorovanými 200 úmrtími a mediánem sledování přežití 22 měsíců ukázala medián OS 12,6 měsíců u pacientů léčených atezolizumabem oproti 9,7 měsíce u pacientů léčených docetaxelem (HR 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). ORR bylo 15,3 % oproti 14,7 % a medián DOR byl 18,6 měsíce oproti 7,2 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu.

Malobuněčný karcinom plic

IMpower133 (GO30081): Randomizovaná studie fáze I/III u pacientů s extenzivním stadiem SCLC bez předchozí chemoterapie, v kombinaci s karboplatinou a etoposidem

Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie IMpower133 fáze I/III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem u pacientů s ES-SCLC bez předchozí chemoterapie.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS; po předchozím autoimunitním onemocnění; po očkování živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací; po podání systémových imunosupresivních přípravků během 1 týdne před randomizací. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Pacienti splňující zadaná kritéria, kteří souhlasili s léčbou po progresi onemocnění, absolvovali hodnocení nádoru každých 6 týdnů do ukončení léčby.

Celkem bylo zařazeno 403 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 18. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, výkonnostního stavu ECOG a přítomnosti mozkových metastáz.

Tabulka 18: Intravenózní léčebné režimy (IMpower133)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři 21denní cykly)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	atezolizumab (1 200 mg) ^a + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	placebo + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab byl podáván do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Karboplatina a etoposid byly podávány do absolvování 4 cyklů nebo progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastalo dříve

^c Etoposid byl podáván ve dnech 1, 2 a 3 každého cyklu

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 26 až 90 let), 10 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (65 %), běloši (80 %) a 9 % mělo mozkové metastázy a většina pacientů byli kuřáci či bývalí kuřáci (97 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (35 %) nebo 1 (65 %).

Medián doby sledování přežití pacientů v době primární analýzy byl 13,9 měsíce. Bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení OS u atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem ve srovnání s kontrolním ramenem (HR 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medián OS 12,3 měsíce vs. 10,3 měsíce). Ve výzkumné závěrečné analýze OS s delším následným sledováním (medián: 22,9 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou OS nezměněn. Přehled výsledků PFS, ORR a DOR z primární analýzy je společně s výsledky výzkumné závěrečné analýzy OS uveden v tabulce 19. Kaplan-Meierovy křivky OS a PFS jsou uvedeny na obrázcích 17 a 18. Existují pouze omezené údaje o pacientech s mozkovými metastázami, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Tabulka 19: Přehled údajů pro účinnost (IMpower133)

Klíčové cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + karboplatina + etoposid)	Rameno B (placebo + karboplatina + etoposid)
<i>Koprimární cílové parametry</i>		
<i>Analýza OS*</i>	n = 201	n = 202
Počet úmrtí (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
Hodnota p	0,0154***	
12měsíční OS (%)	51,9	39,0
<i>Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) **</i>	n = 201	n = 202
Počet příhod (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Hodnota p	0,0170	
6měsíční PFS (%)	30,9	22,4
12měsíční PFS (%)	12,6	5,4
<i>Ostatní cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)**^</i>	n = 201	n = 202
Počet respondérů (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Počet úplných odpovědí (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Počet částečných odpovědí (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>Zkoušejícím hodnocené DOR (RECIST v 1.1)**^</i>	n = 121	n = 130
Medián (měsíce)	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití

[‡] Stratifikace podle pohlaví a výkonnostního stavu ECOG

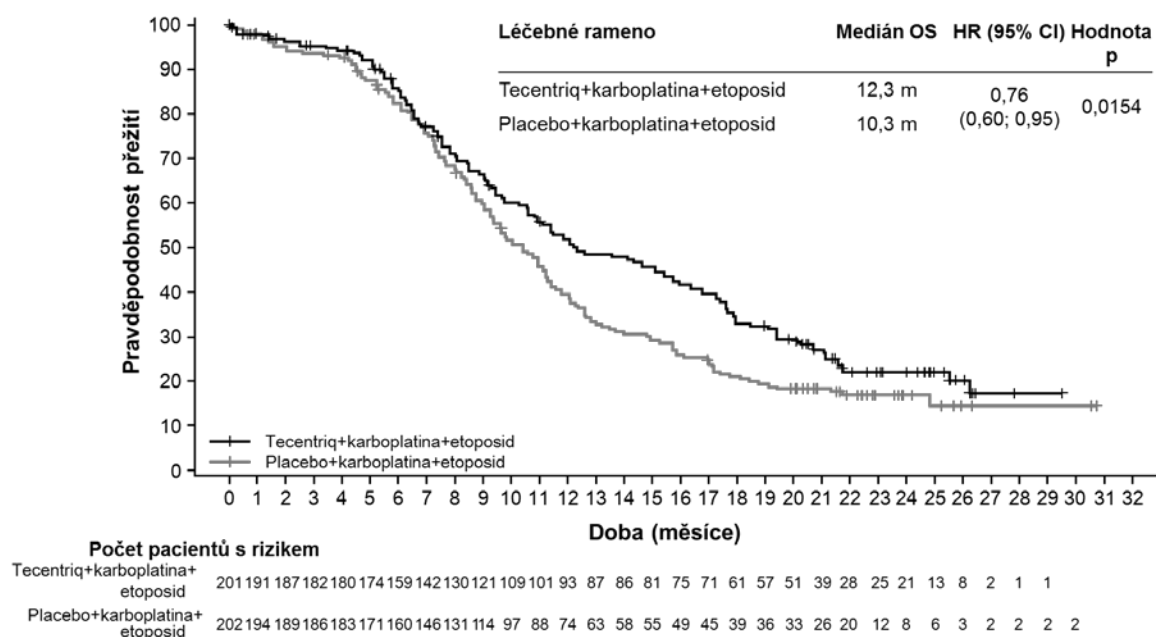
* Závěrečná výzkumná analýza OS ke dni 24. ledna 2019

** Analýzy PFS, ORR a DOR ke dni 24. dubna 2018

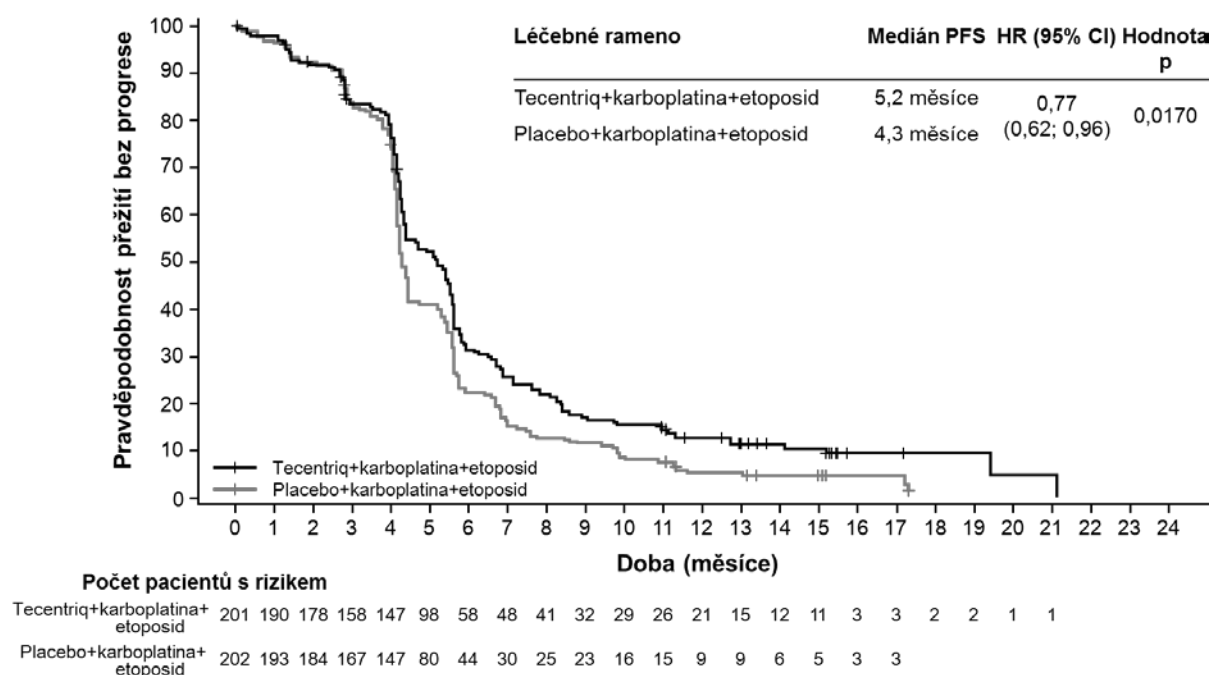
*** Pouze pro deskriptivní účely

^ Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

Obrázek 17: Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití (IMpower133)



Obrázek 18: Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresce (IMpower133)



Triple negativní karcinom prsu

IMpassion130 (WO29522): randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC bez předchozí chemoterapie metastazujícího onemocnění.

Dvojitě zaslepená, dvouramenná, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III IMpassion130 byla prováděna ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC bez předchozí chemoterapie k léčbě metastazujícího onemocnění. Pacienti museli splňovat kritéria pro monoterapii taxany (tj. absence rychlé klinické progresse, život ohrožujících viscerálních metastáz nebo potřeby rychlé kontroly symptomů a/nebo onemocnění) a byli vyloučeni, pokud v posledních 12 měsících absolvovali předchozí chemoterapii v neoadjuvantním

nebo adjuvantním režimu, prodělali autoimunitní onemocnění, byli očkováni živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací, užívali systémové imunostimulační přípravky během 4 týdnů před randomizací nebo systémové imunosupresivní přípravky během 2 týdnů před randomizací nebo měli neléčené, symptomatické nebo na kortikosteroidech závislé mozkové metastázy. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů (± 1 týden) během prvních 12 měsíců po dnu 1 cyklu 1, a pak každých 12 týdnů (± 1 týden).

Do studie byli zařazeni celkem 902 pacienti, kteří byli stratifikováni podle přítomnosti jaterních metastáz, předchozí léčby taxany a exprese PD-L1 v tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) (barvení PD-L1 v tumor infiltrujících imunitních buňkách pokrývajících < 1 % oblasti nádoru vs. ≥ 1 % oblasti nádoru) při vyšetření VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienti byli randomizováni do ramena s atezolizumabem v dávce 840 mg nebo placebem podávaným intravenózní infuzí ve dnech 1 a 15 každého 28denního cyklu v kombinaci s nab-paklitaxelem (100 mg/m^2) podávaným intravenózní infuzí ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu. Pacienti pokračovali v léčbě do radiografického průkazu progresu onemocnění podle kritérií RECIST v. 1.1 nebo nepřijatelné toxicity. V případě vysazení nab-paklitaxelu kvůli nepřijatelné toxicitě mohl pacient pokračovat v léčbě atezolizumabem. Medián počtu léčebných cyklů byl 7 pro atezolizumab a 6 pro nab-paklitaxel v každém léčebném ramenu.

Demografická a výchozí charakteristika onemocnění studijní populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Většina pacientů byly ženy (99,6 %), 67,5 % byli běloši a 17,8 % byli Asijci. Medián věku byl 55 let (rozmezí: 20 – 86). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (58,4 %) nebo 1 (41,3 %). Na začátku studie mělo celkem 41 % zařazených pacientů expresi PD-L1 ≥ 1 %, 27 % pacientů mělo jaterní metastázy a 7 % pacientů asymptomatické mozkové metastázy. Přibližně polovina pacientů absolvovala (neo)adjuvantní léčbu taxany (51 %) nebo antracykliny (54 %). Demografická a výchozí charakteristika nádorového onemocnění u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % obecně reprezentovaly širší studijní populaci.

Koprimární cílové parametry účinnosti zahrnovaly zkoušejícím hodnocené přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT a u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % podle kritérií RECIST v. 1.1 a celkové přežití (OS) v populaci ITT a u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR) podle kritérií RECIST v. 1.1.

Výsledky studie IMpassion130 pro PFS, ORR a DOR u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % v době konečné analýzy PFS s mediánem sledování přežití 13 měsíců shrnuje tabulka 20 a Kaplan-Meierovy křivky PFS jsou uvedeny na obrázku 19. U pacientů s expresí PD-L1 < 1 % po přidání atezolizumabu k nab-paklitaxelu ke zlepšení PFS nedošlo (HR = 0,94; 95% CI = 0,78 – 1,13).

Konečná analýza OS byla provedena u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % s mediánem sledování 19,12 měsíce. Výsledky pro OS uvádí tabulka 20 a Kaplan-Meierovy křivky jsou uvedeny na obrázku 20. U pacientů s expresí PD-L1 < 1 % po přidání atezolizumabu k nab-paklitaxelu ke zlepšení OS nedošlo (HR = 1,02; 95% CI = 0,84 – 1,24).

Explorativní podskupinové analýzy byly provedeny u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % pro předchozí (neo)adjuvantní léčbu, mutaci BRCA 1/2 a výchozí asymptomatické mozkové metastázy. U pacientů po předchozí (neo)adjuvantní léčbě (n = 242) byl poměr rizik pro primární (konečné) PFS 0,79 a poměr rizik pro konečné OS byl 0,77, kdežto u pacientů bez předchozí (neo)adjuvantní léčby (n = 127) byl poměr pro primární (konečné) PFS 0,44 a poměr rizik pro konečné OS byl 0,54.

Patogenní mutace BRCA 1/2 mělo 89 (15 %) ze 614 pacientů hodnocených ve studii IMpassion130. V podskupině PD-L1+ s mutací BRCA 1/2 dostávalo 19 pacientů atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a 26 pacientů dostávalo placebo v kombinaci s nab-paklitaxelem. Na základě explorativní analýzy a s ohledem na malou velikost vzorku lze usuzovat, že přítomnost mutace BRCA 1/2 nemá vliv na klinický přínos atezolizumabu a nab-paklitaxelu pro PFS.

U pacientů s výchozími asymptomatickými mozgovými metastázami nebyla účinnost prokázána, i když se jednalo o nízký počet léčených pacientů; medián PFS byl 2,2 měsíce v ramenu s atezolizumabem v kombinaci s nab-paklitaxelem (n = 15) a 5,6 měsíce v ramenu s placebem v kombinaci s nab-paklitaxelem (n = 11) (HR = 1,40; 95% CI = 0,57 – 3,44).

Tabulka 20: Souhrn účinnosti u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 1% (IMpassion130)

Hlavní cílové parametry účinnosti	atezolizumab + nab-paklitaxel	placebo + nab-paklitaxel
Primární cílové parametry účinnosti	n = 185	n = 184
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) – primární analýza³		
Počet příhod (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,0
95% CI	(6,7 – 9,2)	(3,8 – 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,62 (0,49 – 0,78)	
Hodnota p ¹	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	29,1	16,4
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) – aktualizovaná explorativní analýza⁴		
Počet příhod (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,3
95% CI	(6,7 – 9,2)	(3,8 – 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,63 (0,50 – 0,80)	
Hodnota p ¹	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Počet úmrtí (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	25,4	17,9
95% CI	(19,6 – 30,7)	(13,6 – 20,3)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,67 (0,53 – 0,86)	
Sekundární a výzkumné cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)³	n = 185	n = 183
Počet pacientů s odpovědí (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95% CI	(51,5 – 66,1)	(35,4 – 50,1)
Počet úplných odpovědí (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Počet částečných odpovědí (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Počet stabilních onemocnění	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
Zkoušejícím hodnocené DOR³	n = 109	n = 78
Medián (měsíce)	8,5	5,5
95% CI	(7,3 – 9,7)	(3,7 – 7,1)

1. Na základě stratifikovaného log-rank testu.

2. V souladu s předem stanovenou hierarchií analýz se formální testy k porovnání OS mezi léčebnými rameny u pacientů s expresí $\geq$ 1 % neprováděly.

3. Podle konečné analýzy PFS, ORR, DOR a první interim analýzy OS při uzávěrce klinických dat 17. dubna 2018.

4. Podle explorativní analýzy PFS při uzávěrce klinických dat 2. ledna 2019.

5. Podle konečné analýzy OS při uzávěrce klinických dat 14. dubna 2020.

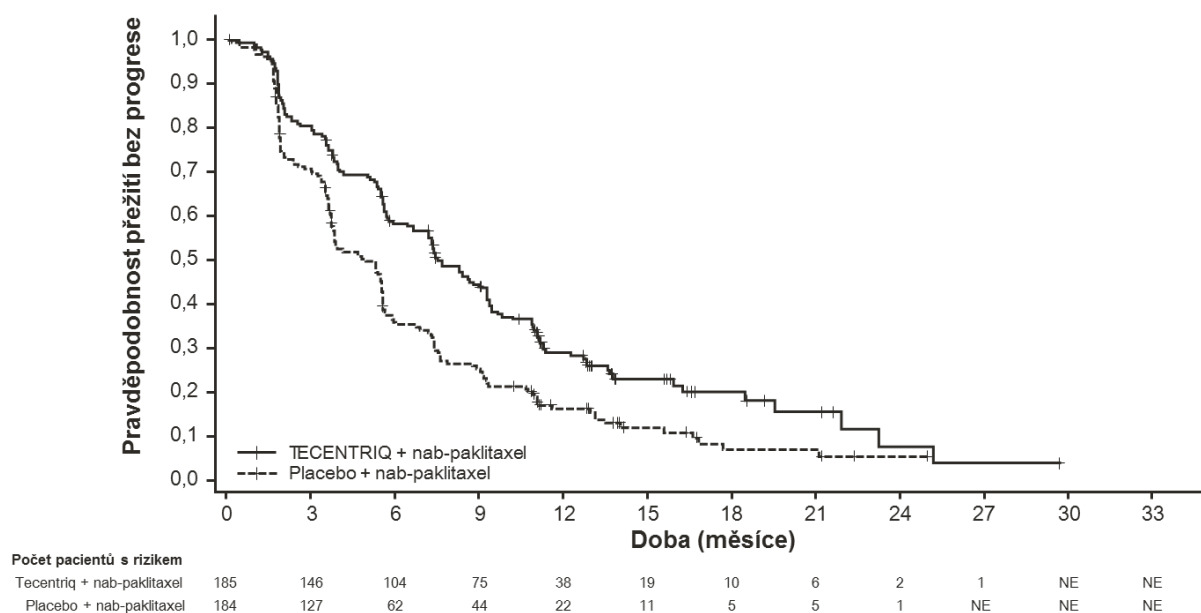
[‡] Stratifikace podle přítomnosti jatrních metastáz a předchozí léčby taxany.

PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1;

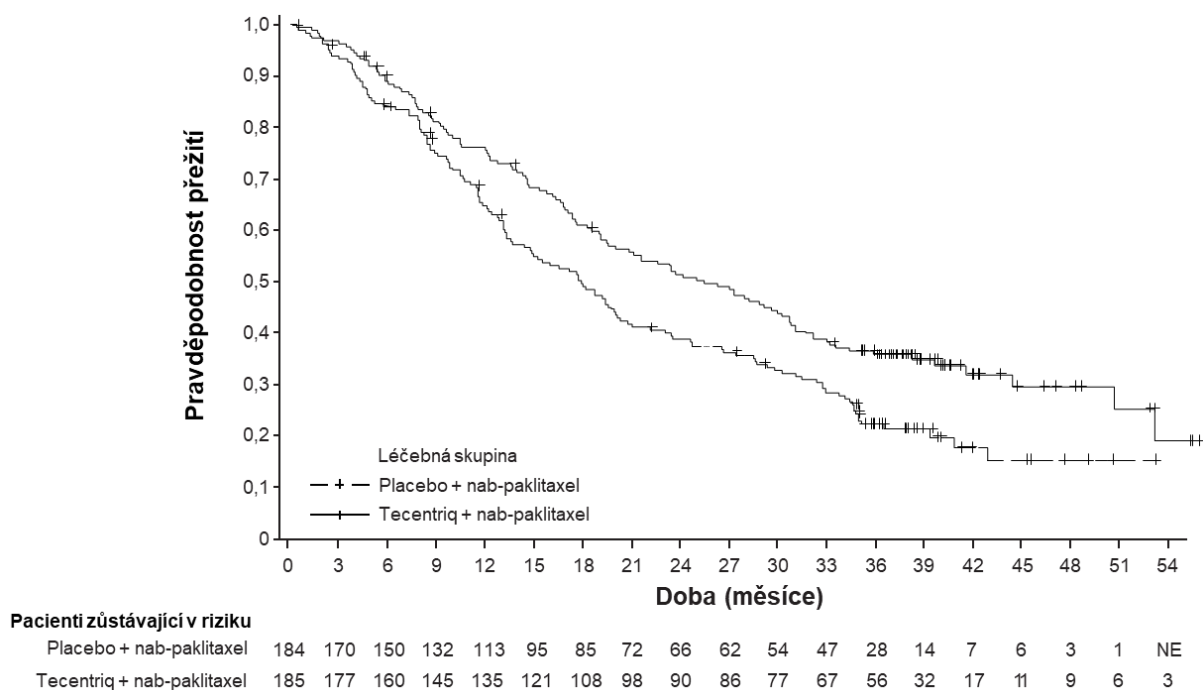
CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi;

OS = celkové přežití, NE = nelze odhadnout.

Obrázek 19. Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Obrázek 20: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Doba do zhoršení (trvalý pokles o ≥ 10 bodů oproti výchozímu skóre) celkového zdravotního stavu/kvality života související se zdravím hlášené pacientem pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 byla v jednotlivých léčebných skupinách podobná; to znamená, že všichni pacienti si zachovali výchozí kvalitu života související se zdravím srovnatelně dlouho.

Hepatocelulární karcinom

IMbrave150 (YO40245): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s neresekovatelným HCC, kteří dříve neužívali systémovou léčbu, v kombinaci s bevacizumabem

Randomizovaná, multicentrická, mezinárodní, otevřená studie fáze III, IMbrave150, byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím a/nebo neresekovatelným HCC bez předchozí systémové léčby. Celkem bylo zařazeno 501 pacientů, kteří byli randomizováni (2:1) do skupiny s atezolizumabem (1200 mg) a bevacizumabem v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti podanými intravenózní infuzí každé 3 týdny, nebo do skupiny se sorafenibem v dávce 400 mg podaným perorálně dvakrát denně. Randomizace byla stratifikována podle geografického regionu, makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření, vstupní hodnoty α -fetoproteinu (AFP) a výkonnostního stavu ECOG. Pacientům v obou ramenech byla podávána léčba až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti mohli ukončit léčbu atezolizumabem nebo bevacizumabem (např. z důvodu nežádoucích účinků) a pokračovat v monoterapii až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity spojené s tímto jedním přípravkem.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti, jejichž onemocnění nebylo možné léčit chirurgicky anebo lokoregionálně nebo u nichž po této léčbě došlo k progresi, měli třídu A podle Childa a Pugh, ECOG 0/1 a dříve nedostávali systémovou léčbu. Krvácení (včetně fatálních příhod) je známým nežádoucím účinkem bevacizumabu a krvácení do horní části trávicího traktu je častou a život ohrožující komplikací u pacientů s HCC. U pacientů proto bylo vyžadováno vyšetření na přítomnost varixů během 6 měsíců před léčbou a pacienti s krvácením z varixů během 6 měsíců před léčbou, s neléčenými varixy nebo neúplně léčenými varixy s krvácením nebo vysokým rizikem krvácením byli vyloučeni. Pacienti s aktivní hepatitidou B museli mít během 28 dní před zahájením studijní léčby HBV DNA < 500 IU/ml a minimálně 14 dní před vstupem do studie a po celou její dobu užívat standardní anti-HBV léčbu.

Pacienti byli také vyloučeni, pokud měli středně těžký nebo těžký ascites; jaterní encefalopatii v anamnéze; známý fibrolamelární HCC; sarkomatoidní HCC, kombinaci cholangiokarcinomu a HCC; aktivní souběžnou infekci HBV a HCV; autoimunitní onemocnění v anamnéze; dostali během 4 týdnů před randomizací živou atenuovanou vakcínu; užívali během 4 týdnů před randomizací systémovou imunostimulační léčbu nebo během 2 týdnů před randomizací systémovou imunosupresivní léčbu; s neléčenými nebo na kortikosteroidech závislé mozkové metastázy. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 54 týdnů po 1. dnu 1. cyklu a poté každých 9 týdnů.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění studijní populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 26 až 88 let) a 83 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli Asijci (57 %) a běloši (35 %). 40 % bylo z Asie (mimo Japonsko) a 60 % ze zbývajících částí světa. Přibližně 75 % pacientů doprovázela makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření a 37 % mělo vstupní hodnotu AFP ≥ 400 ng/ml. Vstupní výkonnostní stav ECOG byl 0 (u 62 %) nebo 1 (u 38 %). Primárními rizikovými faktory pro rozvoj HCC byly u 48 % pacientů infekce virem hepatitidy B, u 22 % pacientů infekce virem hepatitidy C a u 31 % pacientů nevirové onemocnění. HCC byl dle Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikován u 82 % pacientů jako stadium C, u 16 % pacientů jako stadium B a u 3 % pacientů jako stadium A.

Koprimární cílové parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) posouzené nezávisle podle kritérií RECIST v1.1. Medián přežití pacientů v době primární analýzy byl 8,6 měsíce. Údaje prokázaly statisticky významné zlepšení OS a PFS nezávisle hodnocené podle kritérií RECIST v1.1 pro atezolizumab + bevacizumab v porovnání se sorafenibem. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno i pro míru objektivní odpovědi (ORR) posouzené nezávisle podle kritérií RECIST v1.1 a modifikovaných kritérií RECIST pro HCC (mRECIST). Přehled hlavních výsledků účinnosti z primární analýzy je uveden v tabulce 21.

Byla provedena aktualizovaná deskriptivní analýza účinnosti s mediánem přežití 15,6 měsíce. Medián OS byl 19,2 měsíce (95% CI: 17,0; 23,7) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem oproti 13,4

měsíce (95% CI: 11,4; 16,9) v ramenu se sorafenibem s HR 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Medián PFS dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 byl 6,9 měsíce (95% CI: 5,8; 8,6) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem oproti 4,3 měsíce (95% CI: 4,0; 5,6) v ramenu se sorafenibem s HR 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

ORR dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 byl 29,8 % (95% CI: 24,8; 35,0) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem a 11,3 % (95% CI: 6,9; 17,3) v ramenu se sorafenibem. Medián doby trvání odpovědi (DOR) dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 u potvrzených respondérů byl 18,1 měsíce (95% CI: 14,6; NE) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem ve srovnání s 14,9 měsíce (95% CI: 4,9; 17,0) v ramenu se sorafenibem.

Na obrázcích 21 a 22 jsou uvedeny Kaplan-Meierovy křivky OS (aktualizovaná analýza) a PFS (primární analýza).

Tabulka 21: Souhrn účinnosti (primární analýza IMbrave150)

Hlavní cílové parametry účinnosti	atezolizumab + bevacizumab	sorafenib
OS	n=336	n=165
Počet úmrtí (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Medián času do příhody (měsíce)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4; NE)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
Hodnota p ¹	0,0006	
6měsíční OS (%)	84,8 %	72,3 %
PFS dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=336	n=165
Počet příhod (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Medián délky PFS (měsíce)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
Hodnota p ¹	<0,0001	
6měsíční PFS	54,5 %	37,2 %
ORR dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=326	n=159
Počet potvrzených respondérů (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
Hodnota p ²	<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	18 (5,5 %)	0
Počet částečných odpovědí (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
DOR dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=89	n=19
Medián v měsících	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,7, NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
ORR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=325	n=158
Počet potvrzených respondérů (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4, 19,6)
Hodnota p ²	<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Počet částečných odpovědí (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
DOR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=108	n=21
Medián v měsících	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,9; NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Stratifikováno podle zeměpisné oblasti (Asie mimo Japonsko vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření (přítomnost vs. nepřítomnost), a výchozí hladiny AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml)

1. Na základě dvoustranného stratifikovaného log-rank testu

2. Nominální hodnoty p na základě oboustranného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

+ Označuje cenzorovanou hodnotu

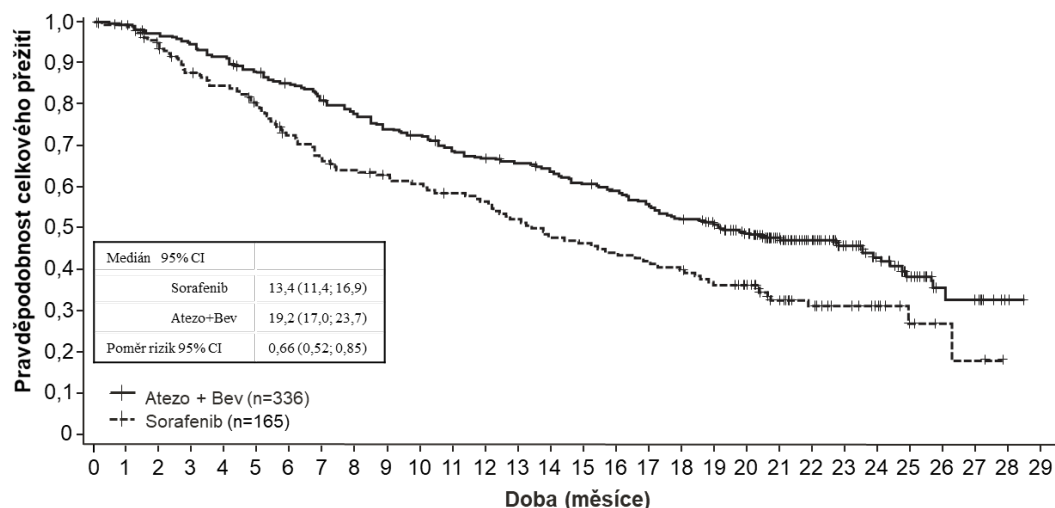
PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1,1; HCC

mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma; CI = interval spolehlivosti; ORR

= míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi;

OS = celkové přežití; NE = nelze odhadnout

Obrázek 21: Kaplan-Meierova křivka OS v populaci ITT (aktualizovaná analýza IMbrave150)

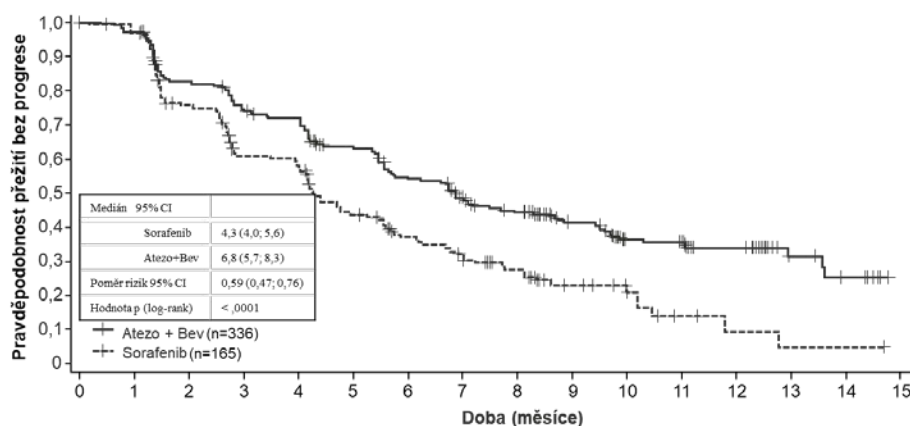


Počet pacientů s rizikem

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

Poměr rizik byl stanoven stratifikovanou analýzou. Stratifikačními faktory byly geografický region (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření (přítomnost vs. nepřítomnost) a hladina AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml) při vstupní návštěvě podle IxRS.

Obrázek 22: Kaplan-Meierova křivka IRF-PFS dle kritérií RECIST v1.1 v populaci ITT (primární analýza IMbrave150)



Počet pacientů s rizikem

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

Poměr rizik a hodnota p byly stanoveny stratifikovanou analýzou. Stratifikačními faktory byly geografický region (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatické šíření (přítomnost vs. nepřítomnost) a hladina AFP (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml) při vstupní návštěvě podle IxRS.

Účinnost u starších pacientů

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován se sníženým účinkem atezolizumabu u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150, IMpower133 a IMpower110 jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Pediatrická populace

Byla provedena multicentrická otevřená studie časně fáze u pediatrických (< 18 let, n = 69) a mladých dospělých (18 až 30 let, n = 18) pacientů s relabujícími nebo progredujícími solidními nádory a s Hodgkinovým nebo non-Hodgkinovým lymfomem ke zhodnocení bezpečnosti a farmakokinetiky

atezolizumabu. Pacienti dostávali atezolizumab v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný intravenózně každé 3 týdny (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice vůči atezolizumabu stoupala v dávkovém rozmezí od 1 mg/kg tělesné hmotnosti do 20 mg/kg tělesné hmotnosti včetně fixní dávky 1 200 mg podávané každé 3 týdny proporcionálně k dávce. Populační analýza, která zahrnovala 472 pacientů, popsala farmakokinetiku atezolizumabu pro dávkové rozmezí: 1 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti s lineárním dvoukompartmentovým modelem rozložení s eliminací prvního řádu. Farmakokinetické vlastnosti atezolizumabu podávaného intravenózně v dávce 840 mg každé 2 týdny, 1 200 mg každé 3 týdny a 1 680 mg každé 4 týdny jsou stejné; u těchto tří dávkovacích režimů bylo dosaženo srovnatelných celkových expozičních. Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že rovnovážného stavu je dosaženo po 6 až 9 týdnech podávání více dávek. Systémová akumulace v ploše/uvnitř plochy pod křivkou, maximální a nejnižší koncentrace byly 1,91, 1,46 a 2,75násobné v tomto pořadí.

Absorpce

Atezolizumab se podává v intravenózní infuzi.

Distribuce

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že u typického pacienta je distribuční objem centrálního kompartmentu 3,28 litru a objem v rovnovážném stavu je 6,91 litru.

Biotransformace

Metabolismus atezolizumabu nebyl přímo studován. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že clearance atezolizumabu je 0,200 l/den a typický terminální eliminační poločas je 27 dní.

Zvláštní populace

Podle populační PK analýzy a analýzy expozice- odpověď neměly věk (21-89 let), region nebo etnická příslušnost, porucha funkce ledvin, lehká porucha funkce jater, stupeň exprese PD-L1 nebo výkonnostní stav ECOG žádný účinek na farmakokinetiku atezolizumabu. Tělesná hmotnost, pohlaví, pozitivita ADA, hladiny albuminu a nádorová nálož mají statisticky významný, ale nikoliv klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku atezolizumabu. Nedoporučují se žádné úpravy dávky.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u starších pacientů. Účinek věku na farmakokinetiku atezolizumabu byl posuzován v analýze populační farmakokinetiky. Na základě analýzy pacientů ve věkovém rozmezí 21-89 let (n = 472) s mediánem věku 62 let nebylo zjištěno, že by věk byl významnou proměnnou ovlivňující farmakokinetiku atezolizumabu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice atezolizumabu mezi pacienty < 65 let (n = 274), pacienty mezi 65–75 lety (n = 152) a pacienty >75 let (n = 46) (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetické výsledky jedné multicentrické otevřené studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, n = 69) a mladými dospělými (18 až 30 let, n = 18) pacienty prokázaly, že clearance a distribuční objem atezolizumabu jsou srovnatelné pro pediatrické pacienty užívající atezolizumab v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti a mladé dospělé pacienty užívající atezolizumab v dávce 1 200 mg každé 3 týdny po normalizaci podle tělesné hmotnosti vzhledem k nižší expozici při nižší tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů. Tyto rozdíly nesouvisely se snížením koncentrací atezolizumabu pod cílovou terapeutickou expozici. Údaje pro děti < 2 let jsou omezené, a proto nelze dospět k žádným konečným závěrům.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou renálních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) nebo středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normální (eGFR vyšší než nebo rovnající se 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) funkcí ledvin. Pouze několik pacientů mělo těžkou poruchu funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou funkce jater. V analýze populační farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance atezolizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST) v porovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi (bilirubin a AST ≤ ULN). Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST). Porucha funkce jater byla definovaná podle kritérií jaterní dysfunkce National Cancer Institute–Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál atezolizumabu.

Mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie mutagenity stanovující mutagenní potenciál atezolizumabu. Neočekává se však, že monoklonální protilátky alterují DNA nebo chromosomy.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility s atezolizumabem; avšak do studie chronické toxicity bylo zařazeno posouzení samčích a samicích reprodukčních orgánů makaků jávských. Podávání atezolizumabu opicím samicím jednou týdně v odhadované AUC přibližně 6x převyšující AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku, způsobilo nepravidelný vzorec menstruačního cyklu a chybění nově tvořených luteálních tělísek v ovariích, které byly reverzibilní. Nebyl pozorován žádný účinek na samčí reprodukční orgány.

Teratogenita

Nebyly provedeny žádné reprodukční studie nebo studie teratogenity u atezolizumabu. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice dráhy PD-L1/PD-1 může vést k imunitně zprostředkované rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek úmrtí plodu. Očekává se, že podávání atezolizumabu může způsobit poškození plodu včetně embryofetálního úmrtí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Ledová kyselina octová
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ °C}$ a až na dobu 30 dnů při 2 °C až 8 °C od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s šedým nebo tyrkysovým plastovým odtrhovacím víčkem obsahující 14 ml nebo 20 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tecentriq neobsahuje žádné antimikrobiální ani bakteriostatické látky a zdravotnický pracovník má při přípravě roztoku použít vhodnou aseptickou techniku, aby byla zajištěna sterilita připravovaného roztoku. K přípravě přípravku Tecentriq použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

Aseptická příprava, zacházení a uchovávání:

Při přípravě infuze musí být zajištěno aseptické zacházení. Příprava má být:

- provedena za aseptických podmínek vyškolenými pracovníky podle pravidel správné praxe, a to zejména v případě aseptické přípravy parenterálních přípravků.
- připravena v laminárním boxu nebo v biologicky bezpečném boxu za běžných opatření k bezpečnému zacházení s intravenózními přípravky.
- následována odpovídajícím uchováváním připraveného roztoku pro intravenózní infuzi, aby se zajistilo udržení aseptických podmínek.

Neprotřepávejte.

Pokyny pro naředění

Pro doporučenou dávku 840 mg: z injekční lahvičky odeberte čtrnáct ml koncentráту přípravku Tecentriq a nařeďte je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pro doporučenou dávku 1 200 mg: z injekční lahvičky odeberte dvacet ml koncentráту přípravku Tecentriq a nařeďte je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pro doporučenou dávku 1 680 mg: ze dvou injekčních lahviček přípravku Tecentriq 840 mg odeberte dvacet osm ml koncentráту přípravku Tecentriq a nařeďte je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě (viz bod 6.3).

Léčivé přípravky pro parenterální použití je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud jsou pozorovány částice nebo změna barvy, nesmí se roztok použít.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq a intravenózními vaky s povrchy z PVC, PO, PE nebo PP, které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Dále nebyly pozorovány žádné inkompatibility s membránami in-line filtrů složenými z polyetersulfonu nebo polysulfonu, a infuzními sety a dalšími infuzními pomůckami složenými z PVC, PE, polybutadienu nebo polyeteruretanu. Použití membrán in-line filtrů je dobrovolné.

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

Je třeba minimalizovat uvolňování přípravku Tecentriq do životního prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 25. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecentriq 1 875 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15ml injekční lahvička injekčního roztoku obsahuje 1 875 mg atezolizumabu.

Jeden ml obsahuje 125 mg atezolizumabu.

Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s upravenou funkcí Fc domény produkovaná ovariálními buňkami čínského křečírka technologií rekombinace DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Roztok má pH 5,5 – 6,1 a osmolalitu 359 – 459 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Uroteliální karcinom (UC)

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC:

- po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo
- u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$ (viz bod 5.1).

Časně stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (viz kritéria k určení stadia v bodě 5.1).

Pokročilý NSCLC

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor

infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, kteří nejsou způsobilí k léčbě na bázi platiny (výběrová kritéria viz bod 5.1).

Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také před podáním přípravku Tecentriq podávána cílená léčba (viz bod 5.1).

Malobuněčný karcinom plic (SCLC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC) (viz bod 5.1).

Triple negativní karcinom prsu (TNBC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 ≥ 1 % a kteří neabsolvovali předchozí chemoterapii metastazujícího onemocnění.

Hepatocelulární karcinom (HCC)

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným HCC, kteří dosud neužívali systémovou léčbu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahájení podávání přípravku Tecentriq a dohled nad jeho podáváním musejí provádět lékaři se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Pacienty, kterým je v současnosti podáván intravenózní atezolizumab, lze převést na injekční roztok přípravku Tecentriq.

Testování PD-L1 u pacientů s UC nebo TNBC nebo NSCLC

Přípravek Tecentriq v monoterapii

Je-li to uvedeno v indikaci, volbu pacientů k léčbě přípravkem Tecentriq na základě exprese PD-L1 je třeba potvrdit validovaným testem (viz body 4.1 a 5.1.)

Přípravek Tecentriq v kombinované terapii

Pacienti, kteří dosud neabsolvovali léčbu TNBC, mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tecentriq injekční roztok je 1 875 mg každé tři týdny, jak je uvedeno v tabulce 1.

Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie (viz také bod 5.1).

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku Tecentriq podávaná subkutánně

Indikace	Doporučená dávka a dávkovací schéma	Délka léčby
Přípravek Tecentriq v monoterapii		
1. linie léčby UC	1 875 mg každé 3 týdny	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity
1. linie léčby metastazujícího NSCLC		
1. linie léčby NSCLC při nezpůsobilosti k léčbě na bázi platiny		
Časně stadium NSCLC	1 875 mg každé 3 týdny	Po dobu 1 roku do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Léčba delší než 1 rok nebyla studována.
2. linie léčby UC	1 875 mg každé 3 týdny	Do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity
2. linie léčby NSCLC		
Přípravek Tecentriq v kombinované terapii		
1. linie léčby neskvamózního NSCLC s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou	Úvodní a udržovací fáze: 1 875 mg každé 3 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 nebo 6 cyklů): Bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina se podávají každé tři týdny. Udržovací fáze (bez chemoterapie): Bevacizumab každé 3 týdny	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresi onemocnění byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresse onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresi onemocnění.
1. linie léčby neskvamózního NSCLC s nab-paklitaxelem a karboplatinou	Úvodní a udržovací fáze: 1 875 mg každé 3 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 nebo 6 cyklů): Nab-paklitaxel a karboplatina se podávají ve dnu 1; nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15 každého 3týdenního cyklu.	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresi onemocnění byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresse onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresi onemocnění.

Indikace	Doporučená dávka a dávkovací schéma	Délka léčby
1. linie léčby ES-SCLC s karboplatinou a etoposidem	Úvodní a udržovací fáze: 1 875 mg každé 3 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat jako první. Úvodní fáze pro kombinaci (4 cykly): Karboplatina, a pak etoposid se podávají ve dnu 1; etoposid se podává navíc ve dnech 2 a 3 každého 3týdenního cyklu.	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Při pokračující léčbě přípravkem Tecentriq po progresi onemocnění byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční progresse onemocnění následovaná zmenšením nádoru). Lékař může zvážit pokračování v léčbě po progresi onemocnění.
1. linie léčby neresekovatelného lokálně pokročilého nebo metastazujícího TNBC s nab-paklitaxelem	1 875 mg každé 3 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat před nab-paklitaxelem. Nab-paklitaxel se podává v dávce 100 mg/m ² ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu.	Do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
Pokročilý nebo neresekovatelný HCC s bevacizumabem	1 875 mg každé 3 týdny Při podání ve stejném dnu je třeba přípravek Tecentriq podat před bevacizumabem. Bevacizumab se podává v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny.	Do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Opoždění nebo vynechání dávek

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku Tecentriq, má být podána co nejdříve. Je nutné upravit plán podávání, aby byl mezi dávkami zachován vhodný interval.

Úprava dávky v průběhu léčby

Snižování dávky přípravku Tecentriq se nedoporučuje.

Tabulka 2: Doporučení pro úpravy dávkování přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Pneumonitida	Stupeň 2	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů bez HCC	Stupeň 2: (ALT nebo AST > 3 až 5násobek horního limitu normy [ULN] <i>nebo</i> bilirubin v krvi $> 1,5$ až 3násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4: (ALT nebo AST > 5 násobek ULN <i>nebo</i> bilirubin v krvi > 3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hepatitida u pacientů s HCC	Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT v normálním rozmezí a zvýší se na > 3 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT > 1 až ≤ 3 násobek ULN a zvýší se na > 5 až ≤ 10 násobek ULN <i>nebo</i> Pokud jsou výchozí hodnoty AST/ALT > 3 až ≤ 5 násobek ULN a zvýší se na > 8 až ≤ 10 násobek ULN	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
	Pokud se hodnoty AST/ALT zvýší na > 10násobek ULN <i>nebo</i> se celkový bilirubin zvýší na > 3násobek ULN	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Kolitida	Průjem stupně 2 nebo 3 (zvýšení o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) <i>nebo</i> symptomatická kolitida	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Průjem nebo kolitida stupně 4 (život ohrožující; je indikována okamžitá intervence)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq <u>Hypotyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány substituční léčbou hormonu štítné žlázy a hladiny TSH klesají <u>Hypertyreóza:</u> Léčba může být obnovena, když jsou příznaky kontrolovány antityroidními léčivými přípravky a funkce štítné žlázy se zlepšuje
Adrenální insuficience	Symptomatická	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Zánět hypofýzy	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1, a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilizován na substituční léčbě
	Stupeň 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Diabetes mellitus 1. typu	Hyperglykemie stupně 3 nebo 4 (glykemie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být obnovena, až bude dosažena metabolická kontrola na substituční léčbě inzulinem
Vyrážka/závažné kožní nežádoucí účinky	Stupeň 3 nebo při podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) ¹	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže se příznaky v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň 0 nebo 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo při průkazu Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) nebo toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ¹	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myastenický syndrom/myastenia gravis, syndrom Guillainův-Barrého, meningoencefalitida a paréza n. facialis	Stupeň 1 nebo 2 parézy n. facialis	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže příznaky vymizí. Pokud se příhoda při vysazení přípravku Tecentriq zcela nevyřeší, natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
	Všechny stupně myastenického syndromu/myastenia gravis, syndromu Guillainův-Barrého a meningoencefalitidy nebo stupeň 3 nebo 4 parézy n. facialis	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myelitida	Stupeň 2, 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Pankreatitida	Zvýšení hladiny sérové amylázy nebo lipázy stupně 3 nebo 4 (> 2násobek ULN) nebo pankreatitida stupně 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, jestliže dojde v průběhu 12 týdnů ke zlepšení hladin sérové amylázy a lipázy na stupeň 0 nebo 1, nebo vymizení příznaků pankreatitidy a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo rekurentní pankreatitida jakéhokoli stupně	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Myokarditida	Stupeň 2 nebo vyšší	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Nefritida	Stupeň 2 (hodnota kreatininu $>1,5 - 3,0x$ oproti výchozí hodnotě nebo $>1,5 - 3,0$ násobek ULN)	Nepodávejte přípravek Tecentriq Léčba může být znovu obnovena, až dojde ke zlepšení symptomů během 12 týdnů na stupeň 0 nebo stupeň 1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 3 nebo 4 (hodnota kreatininu $> 3,0x$ oproti výchozí hodnotě nebo >3 násobek ULN)	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Myozitida	Stupeň 2 nebo 3	Nepodávejte přípravek Tecentriq
	Stupeň 4 nebo opakující se myozitida stupně 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Perikardiální poruchy	Perikarditida stupně 1	Nepodávejte přípravek Tecentriq ²
	Stupeň 2 nebo vyšší	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza	Suspektní hemofagocytyjící lymfohistiocytóza ¹	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq
Ostatní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky	Stupeň 2 nebo stupeň 3	Nepodávejte, dokud nedojde ke zlepšení nežádoucích účinků během 12 týdnů na stupeň 0-1 a dávka kortikosteroidů bude snížena na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně
	Stupeň 4 nebo opakující se stupeň 3	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq (s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí)
Ostatní nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava léčby
Reakce související s infuzí	Stupeň 1 nebo 2	Snižte rychlost injekce nebo injekci přerušte. Léčbu lze obnovit, až se stav upraví.
	Stupeň 3 nebo 4	Natrvalo ukončete podávání přípravku Tecentriq

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot.

Poznámka: Stupně toxicity mají být hodnoceny podle aktuální verze kritérií “National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI-CTCAE).

¹ Bez ohledu na závažnost

² Proved'te podrobné kardiologické vyšetření, abyste určili etiologii a odpovídající léčbu

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje pro intravenózní atezolizumab jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Na základě rozboru populační farmakokinetiky nejsou u pacientů ve věku ≥ 65 let nutné žádné úpravy dávkování přípravku Tecentriq (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti asijského původu

Na základě zvýšených hematologických toxicit, které byly u pacientů asijského původu pozorovány ve studii IMpower150, je doporučena úvodní dávka paklitaxelu 175 mg/m² každé tři týdny.

Porucha funkce ledvin

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutné žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2.). Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Porucha funkce jater

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nejsou u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nutné žádné úpravy dávkování. Přípravek Tecentriq nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2.).

Výkonnostní stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 byli vyloučeni z klinických studií uTNBC, ES-SCLC, u 2. linie léčby UC a HCC (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Je důležité zkontrolovat označení přípravku a ujistit se, že je pacientovi podávána správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní), jak bylo předepsáno.

Přípravek Tecentriq injekční roztok není určen k intravenóznímu podání a musí být podáván pouze subkutánní injekcí.

Před podáním vyjměte přípravek Tecentriq injekční roztok z chladničky a nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Návod k použití a zacházení s přípravkem Tecentriq injekční roztok před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Podávejte 15 ml přípravku Tecentriq injekční roztok subkutánně do stehna po dobu přibližně 7 minut. Doporučuje se použít infuzní soupravu k subkutánnímu podání (např. s křídly/motýlkem). NEPODÁVEJTE pacientovi zbytkový objem zadržený v hadičce.

Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Nové injekce je třeba aplikovat nejméně 2,5 cm od místa předchozí injekce a je třeba se vyhnout místům se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo ztvrdlou kůží. Během léčby přípravkem Tecentriq injekční roztok se doporučuje při aplikaci jiných léčivých přípravků k subkutánnímu podání volit jiná místa vpichu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Byly pozorovány imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky u atezolizumabu mohou nastat po poslední dávce atezolizumabu.

Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Po zlepšení na stupeň ≤ 1 mají být kortikosteroidy postupně vysazovány po dobu ≥ 1 měsíce. Podle omezených údajů z klinických studií lze zvážit podávání jiných systémových imunosupresiv u pacientů, jejichž imunitně zprostředkované nežádoucí účinky nelze kontrolovat užíváním systémových kortikosteroidů.

Podávání atezolizumabu musí být natrvalo ukončeno u všech imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3, které se opakují, a u všech imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 4 s výjimkou endokrinopatií, které jsou kontrolovány hormonální substitucí (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů s již dříve existujícím autoimunitním onemocněním (AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí po léčbě inhibitory kontrolních bodů (checkpoint inhibitory) může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již dříve existujícího AID. Kromě toho se často vyskytla vzplanutí základního AID, ale většina z nich byla lehká a zvládnutelná.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

V klinických studiích s atezolizumabem byly pozorovány případy pneumonitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy a mají být vyloučeny jiné možné příčiny než imunitně zprostředkovaná pneumonitida.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při pneumonitidě stupně 2 a má být zahájeno podávání prednisonu v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti denně nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, má být dávka kortikosteroidů v průběhu ≥ 1 měsíce snižována. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při pneumonitidě stupně 3 nebo 4.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy hepatitidy, z nichž některé vedly k fatálním následkům (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky hepatitidy.

Před zahájením léčby, opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem a podle potřeby na základě klinického posouzení mají být sledovány hodnoty aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a bilirubinu.

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud bude stupeň 2 (ALT nebo AST >3 až 5násobek ULN nebo krevní bilirubin $>1,5$ až 3násobek ULN) přetrvávat po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání prednisonu v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na $\leq$ stupeň 1, kortikosteroidy mají být v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u stupně 3 nebo 4 (ALT nebo AST >5 násobek ULN nebo krevní bilirubin >3 x ULN).

U pacientů s HCC má být léčba atezolizumabem ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší z výchozího normálního rozmezí na >3 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >1 až ≤ 3 násobek ULN na >5 až ≤ 10 násobek ULN, nebo z výchozích hodnot >3 až ≤ 5 násobek ULN na >8 až ≤ 10 násobek ULN a přetrvává po dobu více než 5 až 7 dnů, a má být zahájeno podávání prednisonu

v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Pokud se příhoda zlepší na stupeň ≤ 1 , mají být kortikosteroidy v průběhu ≥ 1 měsíce postupně snižovány.

Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, jestliže se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na stupeň ≤ 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena, pokud se hodnoty ALT nebo AST zvýší na >10 násobek ULN nebo pokud celkový bilirubin stoupne na >3 násobek ULN).

Imunitně zprostředkovaná kolitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy průjmu nebo kolitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky a příznaky kolitidy.

Léčba atezolizumabem má být ukončena u průjmu stupně 2 nebo 3 (zvýšení počtu o ≥ 4 stolice/den oproti výchozí hodnotě) nebo kolitidy (symptomatické). U průjmu nebo kolitidy stupně 2, pokud příznaky přetrvávají > 5 dnů nebo se vrací, má být zahájena léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. U průjmu nebo kolitidy stupně 3 má být zahájena intravenózní léčba kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má být léčba převedena na prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávku. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy po dobu ≥ 1 měsíce postupně snižovány. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav zlepší v průběhu 12 týdnů na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u průjmu nebo kolitidy stupně 4 (život ohrožující; je indikovaná urgentní intervence). Je třeba vzít v úvahu perforaci trávicího traktu spojenou s kolitidou jako možnou komplikaci.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována hypotyreóza, hypertyreóza, insuficience nadledvin, zánět hypofýzy a diabetes mellitus 1. typu, včetně diabetické ketoacidózy (viz bod 4.8).

Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky endokrinopatií. Před zahájením léčby a opakovaně v průběhu léčby atezolizumabem mají být sledovány funkce štítné žlázy. U pacientů s odchylkami funkce štítné žlázy při zahájení má být zvážena vhodná léčba.

Asymptomatictí pacienti s odchylkami v testech funkce štítné žlázy mohou dostávat atezolizumab. U symptomatické hypotyreózy má být atezolizumab vysazen a má být podle potřeby zahájena substituční léčba hormony štítné žlázy. Izolovanou hypotyreózu lze léčit substituční léčbou bez kortikosteroidů. U symptomatické hypertyreózy má být atezolizumab vysazen a podle potřeby má být zahájena léčba antityroidními přípravky. Léčba atezolizumabem může být znovu zahájena, když jsou příznaky kontrolovány a funkce štítné žlázy se zlepšují.

U symptomatické insuficience nadledvin má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. Pokud se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu ≥ 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná).

U zánětu hypofýzy stupně 2 nebo stupně 3 má být atezolizumab vysazen a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky) a podle potřeby zahájena léčba hormonální substituací. Jakmile se příznaky zlepší, má být léčba převedena na prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávku. Jakmile se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně po dobu ≥ 1 měsíce snižovány. Léčba může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a

kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně a pacient bude stabilní na substituční léčbě (bude-li nutná). Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena u zánětu hypofýzy stupně 4.

U diabetes mellitus 1. typu má být zahájena léčba inzulinem. U hyperglykemie $\geq$ stupeň 3 (glykemie nalačno >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l) má být léčba atezolizumabem ukončena. Léčba atezolizumabem může být obnovena, pokud bude při substituční léčbě inzulinem dosaženo metabolické kontroly.

Imunitně zprostředkovaná meningoencefalitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byly pozorovány případy meningoencefalitidy (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky meningitidy nebo encefalitidy.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při meningitidě nebo encefalitidě jakéhokoli stupně. Má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou.

Imunitně zprostředkovaná neuropatie

U pacientů, kteří dostávali atezolizumab, byl pozorován myastenický syndrom/myastenia gravis nebo syndrom Guillainův-Barrého, které mohou být život ohrožující a paréza n. facialis. Pacienti mají být sledováni, zda nemají příznaky motorické a senzorické neuropatie.

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována myelitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům svědčícím pro myelitidu.

Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při myastenickém syndromu/myastenia gravis nebo syndromu Guillainův-Barrého jakéhokoli stupně. Má být zváženo zahájení léčby systémovými kortikosteroidy (prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky).

Léčba atezolizumabem má být ukončena v případě parézy n. facialis 1. nebo 2. stupně a má být zvážena léčba systémovými kortikosteroidy (prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Léčba může být obnovena pouze v případě, že příhoda zcela vymizí. Léčba atezolizumabem má být natrvalo ukončena v případě parézy n. facialis 3. nebo 4. stupně nebo jakékoli jiné neuropatie, která při vysazení atezolizumabu plně neodezní.

Při myelitidě 2., 3. nebo 4. stupně má být léčba atezolizumabem natrvalo ukončena.

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

V klinických hodnoceních s atezolizumabem byla pozorována pankreatitida včetně zvýšení hodnot sérové amylázy a lipázy (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni, zda u nich nedochází k známkám a příznakům svědčícím pro akutní pankreatitidu.

Léčba atezolizumabem má být ukončena při zvýšení hodnot sérové amylázy nebo lipázy na $\geq$ stupeň 3 (> 2 násobek ULN), nebo u pankreatitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba intravenózními kortikosteroidy (methylprednisolon v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší, má následovat léčba prednisonem v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávkou. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, když se hodnoty sérové amylázy nebo lipázy zlepší v průběhu 12 týdnů na $\leq$ stupeň 1 nebo dojde k vymizení příznaků pankreatitidy a kortikosteroidy budou sníženy na dávku ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být natrvalo ukončena při stupni 4, nebo rekurentní pankreatitidě jakéhokoli stupně.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

V souvislosti s atezolizumabem byly pozorovány případy myokarditidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známám a příznakům myokarditidy. Myokarditida může být zároveň klinickým projevem myozitidy a vyžaduje odpovídající léčbu.

U pacientů s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky je třeba provést vyšetření kvůli možné myokarditidě, aby bylo možné zahájit odpovídající léčbu v časném stadiu. Při podezření na myokarditidu je třeba atezolizumab vysadit, neprodleně nasadit systémové kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky, a neprodleně stanovit diagnózu po poradě s kardiologem v souladu s platnými klinickými doporučeními. Při průkazu myokarditidy stupně ≥ 2 musí být léčba atezolizumabem trvale ukončena (viz bod 4.2).

Imunitně zprostředkovaná nefritida

V klinických studiích s atezolizumabem byla pozorována nefritida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli změnám renálních funkcí.

Léčba atezolizumabem má být přerušena u nefritidy stupně 2 a má být zahájena léčba systémovými kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u nefritidy stupně 3 nebo 4.

Imunitně zprostředkovaná myozitida

V souvislosti s atezolizumabem byly pozorovány případy myozitidy včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni, zda u nich nedochází k známám a příznakům myozitidy. U pacientů se suspektní myozitidou je třeba sledovat známky myokarditidy.

Pacienta, u kterého se objeví známky a příznaky myozitidy, je třeba pečlivě sledovat a odeslat ho neprodleně k odbornému lékaři k vyšetření a léčbě. Léčba atezolizumabem má být přerušena u myozitidy stupně 2 nebo 3 a má být zahájena léčba kortikosteroidy (prednison v dávce 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky). Jakmile se příznaky zlepší na $\leq$ stupeň 1, mají být kortikosteroidy postupně snižovány v závislosti na klinickém obrazu. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg perorálního prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Léčba atezolizumabem musí být trvale ukončena u myozitidy stupně 4 nebo opakující se myozitidy stupně 3, nebo v případě, že není možné snížit dávku kortikosteroidů na dávku ekvivalentní ≤ 10 mg prednisonu denně během 12 týdnů od vzniku.

Imunitně zprostředkované závažné kožní nežádoucí účinky

U pacientů léčených atezolizumabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). U pacientů je třeba sledovat možný výskyt závažných kožních reakcí a vyloučit jiné příčiny. Pacienty s podezřením na závažné kožní nežádoucí účinky je třeba odeslat k odbornému lékaři ke stanovení diagnózy a léčbě.

Podle tíže nežádoucí reakce je třeba atezolizumab při kožních reakcích stupně 3 vysadit a zahájit systémovou léčbu kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky. Léčba atezolizumabem může být znovu obnovena, pokud se stav v průběhu 12 týdnů zlepší na $\leq$ stupeň 1 a kortikosteroidy budou sníženy na ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku denně. Při kožních reakcích stupně 4 má být atezolizumab natrvalo vysazen a je třeba začít podávat kortikosteroidy.

U pacientů s podezřením na SJS nebo TEN je třeba ukončit podávání atezolizumabu. Při průkazu SJS nebo TEN má být atezolizumab natrvalo vysazen.

Léčbu atezolizumabem je třeba důsledně zvažovat u pacientů s anamnézou závažné nebo život ohrožující kožní reakce při předchozí léčbě jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Imunitně zprostředkované perikardiální poruchy

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány perikardiální poruchy, včetně perikarditidy, perikardiálního výpotku a srdeční tamponády, z nichž některé vedly k fatálním následkům (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky perikardiálních poruch.

Při podezření na perikarditidu stupně 1 má být léčba atezolizumabem přerušena a má být zahájena okamžitá kardiologická konzultace s diagnostickým vyšetřením podle aktuálních klinických doporučení. Při podezření na perikardiální poruchy stupně ≥ 2 má být léčba atezolizumabem přerušena, má být zahájena okamžitá léčba systémovými kortikosteroidy – prednison v dávce 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo ekvivalentní dávky, a má být zahájena okamžitá kardiologická konzultace s diagnostickým vyšetřením podle aktuálních klinických doporučení. Pokud je stanovena diagnóza příhody s perikardiálními poruchami, musí být atezolizumab u perikardiálních poruch stupně ≥ 2 trvale vysazen (viz bod 4.2).

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

U pacientů léčených atezolizumabem byla hlášena hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH), včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Pokud je projev syndromu z uvolňování cytokinů atypický nebo dlouhodobý, je třeba zvážit HLH. Pacienti mají být monitorováni, zda nemají známky nebo příznaky HLH. Při podezření na HLH musí být léčba atezolizumabem ukončena a pacienti mají být odesláni ke specialistovi k další diagnostice a léčbě.

Ostatní imunitně zprostředkované nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy.

Je třeba vyhodnotit všechna podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, aby se vyloučily jiné příčiny. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a na základě jejich závažnosti je zvládat úpravou léčby a kortikosteroidy dle klinické indikace (viz body 4.2 a 4.8).

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených atezolizumabem byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8).

U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 má být snížena rychlost injekce nebo má být injekce přerušena. U pacientů s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 3 nebo 4 má být atezolizumab natrvalo vysazen. Pacienti s reakcemi souvisejícími s infuzí stupně 1 nebo 2 mohou pokračovat v léčbě atezolizumabem za pečlivého monitorování; lze zvážit premedikaci antipyretiky a antihistaminiky.

Opatření specifická podle onemocnění

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC

Před zahájením léčby mají lékaři pečlivě zvážit kombinovaná rizika režimu 4 léčiv - atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny (viz bod 4.8).

Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s metastazujícím TNBC

Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Lékaři se mají seznámit se souhrnem údajů o přípravku nab-paklitaxelu (SmPC) kvůli konkrétním opatřením a kontraindikacím tohoto přípravku.

Použití atezolizumabu u UC u dříve neléčených pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou

Výchozí a prognostické charakteristiky onemocnění studijní populace v 1. kohortě studie IMvigor210 byly obecně srovnatelné s klinickými pacienty, kteří by byli považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou, ale mohli by být způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi karboplatiny. Pro podskupinu pacientů, která by nebyla vhodná pro žádnou chemoterapii, chybí dostatek dat, proto má být u těchto pacientů atezolizumab používán s opatrností po pečlivém individuálním posouzení vyvážení přínosů a rizik.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

Pacienti s NSCLC, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z hlavní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem.

Vzhledem k neexistenci údajů musí být u těchto populací atezolizumab používán s opatrností po pečlivém posouzení vyvážení přínosů a rizik pro pacienta.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR, kteří progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem

Z klinické studie IMpower150 nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR, kteří již dříve progredovali na léčbě erlotinibem+bevacizumabem.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u HCC

Údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy B podle Childa a Pughu léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem jsou velmi omezené a v současné době nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s HCC s onemocněním jater třídy C podle Childa a Pughu.

Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s HCC léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Bevacizumab je třeba trvale vysadit u pacientů, u nichž při kombinované léčbě dojde ke krvácení stupně 3 nebo 4. Viz souhrn údajů o přípravku bevacizumabu.

Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace.

Použití atezolizumabu jako monoterapie v prvoliniové léčbě metastazujícího NSCLC

Lékaři mají vzít v úvahu prodloužený nástup účinku atezolizumabu před zahájením první linie léčby jako monoterapie u pacientů s NSCLC. Ve srovnání s chemoterapií byl u atezolizumabu zjištěn vyšší počet úmrtí během 2,5 měsíců od randomizace, po které následoval přínos dlouhodobého přežití. Nebylo možné určit žádný konkrétní faktor nebo faktory související s časnými úmrtími (viz bod 5.1).

Pacienti vyloučení z klinických studií

Pacienti s následujícími onemocněními byli z klinických studií vyloučeni: anamnéza autoimunitního onemocnění, anamnéza pneumonitidy, aktivní mozkové metastázy, výkonnostní stav ECOG ≥ 2 (kromě pacientů s pokročilým NSCLC, kteří nejsou způsobilí k terapii na bázi platiny), HIV, infekce virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C (pacienti bez HCC), významné kardiovaskulární onemocnění a nedostatečná hematologická funkce a funkce cílových orgánů. Pacienti, kterým byla podána živá atenuovaná vakcína v průběhu 28 dnů před zařazením, systémové imunostimulační látky v průběhu 4 týdnů před zařazením nebo systémové imunosupresivní léčivé přípravky v průběhu 2 týdnů před zařazením nebo terapeutická perorální nebo i.v. antibiotika v průběhu 2 týdnů před zahájením hodnocené léčby, byli z klinických studií vyloučeni.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce.

Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv z důvodu jejich možné interference s farmakodynamickou aktivitou a účinností atezolizumabu. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a ještě 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné vývojové ani reprodukční studie. Studie na zvířatech prokázaly, že u myších modelů gravidity může inhibice dráhy PD-L1/PD-1 vést k imunitně zprostředkované rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek fetální úmrtí (viz bod 5.3). Tyto výsledky ukazují možné riziko, že vzhledem k mechanismu působení atezolizumabu, může jeho podávání v průběhu těhotenství způsobit poškození plodu, včetně zvýšené četnosti potratů nebo narození mrtvého plodu.

Je známo, že lidské imunoglobuliny G1 (IgG1) přestupují placentární bariéru a atezolizumab je IgG1; proto má atezolizumab potenciál být přenášen z matky na vyvíjející se plod.

Atezolizumab se nesmí během těhotenství používat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem.

Kojení

Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Atezolizumab je monoklonální protilátka a očekává se, že v prvním mléku/kolostru bude přítomen a i později v nízkých hladinách. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání přípravku Tecentriq s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se možných účinků atezolizumabu na fertilitu. U atezolizumabu nebyly prováděny žádné studie reprodukční ani vývojové toxicity; avšak podle 26týdenní studie toxicity opakovaného podávání měl atezolizumab účinek na menstruační cyklus při odhadované AUC přibližně 6násobně vyšší, než je AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku. Účinek byl reverzibilní (viz bod 5.3). Nebyly pozorovány žádné účinky na mužské reprodukční orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tecentriq má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům s únavou má však být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje až do úplného odeznění příznaků (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost atezolizumabu v monoterapii vychází ze souhrnných údajů u 5 039 pacientů s různými typy nádorů, kterým byl atezolizumab podáván intravenózně, a 247 pacientů s NSCLC, kterým byl atezolizumab podáván subkutánně. Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) byly únava (29,3 %), snížená chuť k jídlu (20,1 %), vyrážka (19,7 %), nauzea (18,8 %), kašel (18,2 %), průjem (18,1 %), pyrexie (17,9 %), dušnost (16,6 %), artralgie (16,2 %), pruritus (13,3 %), astenie (13 %), bolest zad (12,2 %), zvracení (11,7 %), infekce močových cest (11 %) a bolest hlavy (10,2 %).

Bezpečnost intravenózního atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 4 535 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly anémie (36,8 %), neutropenie (36,6 %), nauzea (35,5 %), únava (33,1 %), alopecie (28,1 %), vyrážka (27,8 %), průjem (27,6 %), trombocytopenie (27,1 %), zácpa (25,8 %), snížená chuť k jídlu (24,7 %) a periferní neuropatie (24,4 %).

Bezpečnostní profil přípravku Tecentriq injekční roztok byl celkově podobný známému bezpečnostnímu profilu intravenózní lékové formy s dodatečným nežádoucím účinkem reakcí v místě vpichu (4,5 % v ramenu se subkutánním přípravkem Tecentriq vs. 0 % v ramenu s intravenózním atezolizumabem).

Použití atezolizumabu v adjuvantní léčbě NSCLC

Bezpečnostní profil atezolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) (studie IMpower010) byl obecně konzistentní s bezpečnostním profilem monoterapie pro celou společnou populaci s pokročilým karcinomem. Nicméně výskyt imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků atezolizumabu hlášených ve studii IMpower010 byl 51,7 % ve srovnání s 38,4 % v souhrnné populaci s pokročilým onemocněním v monoterapii. Při adjuvantní léčbě nebyly zjištěny žádné nové imunitně zprostředkované nežádoucí účinky.

Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

V první linii léčby NSCLC (studie IMpower150) byla v režimu čtyř léčiv atezolizumabu, bevacizumabu, paklitaxelu a karboplatiny pozorována celkově vyšší frekvence výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s atezolizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, včetně příhod stupně 3 a 4 (63,6 % ve srovnání s 57,5 %), příhod stupně 5 (6,1 % ve srovnání s 2,5 %), nežádoucích příhod zvláštního významu pro atezolizumab (52,4 % ve srovnání s 48 %), stejně tak nežádoucích příhod vedoucích k ukončení studijní léčby (33,8 % ve srovnání s 13,3 %). U pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou byla hlášena častěji (≥ 5 % rozdíl) nauzea, průjem, stomatitida, únava, horečka, zánět sliznice, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypertenze a proteinurie. Další klinicky významné nežádoucí příhody, které byly pozorovány častěji v ramenu s atezolizumabem, bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, byly epistaxe, hemoptýza, cerebrovaskulární příhoda včetně fatálních příhod.

Další podrobnosti o závažných nežádoucích účincích jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 3 pro atezolizumab (intravenózní a subkutánní) v monoterapii nebo v kombinované terapii podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA v kategoriích dle frekvence. Nežádoucí účinky, které se vyskytují při samostatném podání atezolizumabu nebo chemoterapií, se mohou vyskytovat i během kombinované léčby těmito léčivými přípravky, i když tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s kombinovanou léčbou. Byly použity následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených atezolizumabem

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce močových cest ^a	Plicní infekce ^b
Časté		Sepse ^{aj}
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté		Anémie, trombocytopenie ^d , neutropenie ^e , leukopenie ^f
Časté	Trombocytopenie ^d	Lymfopenie ^g
Vzácné	Hemofagocytující lymfohistiocytóza	Hemofagocytující lymfohistiocytóza
Poruchy imunitního systému		
Časté	Reakce související s infuzí ^h	Reakce související s infuzí ^h
Endokrinní poruchy		
Velmi časté		Hypothyreóza ⁱ
Časté	Hypothyreóza ⁱ , hyperthyreóza ^j	Hyperthyreóza ^j
Méně časté	Diabetes mellitus ^k , insuficience nadledvin ^l , zánět hypofýzy ^m	Zánět hypofýzy ^m
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	Snížená chuť k jídlu

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Časté	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hyperglykemie	Hypokalemie ^{ae} , hyponatremie ^{af} , hypomagnezemie ⁿ
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	Periferní neuropatie ^o , bolest hlavy
Časté		Synkopa, závrať
Méně časté	Syndrom Guillainův-Barrého ^p , meningoencefalitida ^q	
Vzácné	Myastenický syndrom ^r , paréza n. facialis, myelitida	Paréza n. facialis
Poruchy oka		
Vzácné	Uveitida	
Srdeční poruchy		
Časté	Perikardiální poruchy ^{ao}	
Méně časté		Perikardiální poruchy ^{ao}
Vzácné	Myokarditida ^s	
Cévní poruchy		
Velmi časté		Hypertenze ^{ai}
Časté	Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Dušnost, kašel	Dušnost, kašel, nazofaryngitida ^{am}
Časté	Pneumonitida ^t , hypoxie ^{ag} , nazofaryngitida ^{am}	Dysfonie
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem ^u	Nauzea, zvracení, průjem ^u , zácpa
Časté	Kolitida ^v , abdominální bolest, dysfagie, orofaryngeální bolest ^w , sucho v ústech	Stomatitida, dysgeuzie
Méně časté	Pankreatitida ^x	
Vzácné	Celiakie	Celiakie
Hepatobiliární poruchy		
Časté	Zvýšení AST, zvýšení ALT, hepatitida ^y	Zvýšení AST, zvýšení ALT
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Vyrážka ^z , pruritus	Vyrážka ^z , pruritus, alopecie ^{ah}
Časté	Suchá kůže ^{aq}	
Méně časté	Těžké kožní nežádoucí účinky ^{ak} , psoriáza ^{an}	Těžké kožní nežádoucí účinky ^{ak} , psoriáza ^{an}
Vzácné	Pemfigoid	Pemfigoid

Atezolizumab v monoterapii		Atezolizumab v kombinované terapii
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Velmi časté	Artralgie, bolest zad	Artralgie, muskuloskeletální bolest ^{aa} , bolest zad
Časté	Muskuloskeletální bolest ^{aa}	
Méně časté	Myozitida ^{ab}	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Zvýšení kreatininu v krvi ^c	Proteinurie ^{ac} , zvýšení kreatininu v krvi ^c
Méně časté	Nefritida ^{ad}	
Není známo	Neinfekční cystitida ^{al}	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Pyrexie, únava, astenie	Pyrexie, únava, astenie, periferní edém
Časté	Onemocnění podobné chřipce, zimnice, reakce v místě vpichu ^{ap}	
Vyšetření		
Časté		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
Méně časté	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	

^a Zahrnuje hlášení o infekci močových cest, cystitidě, pyelonefritidě, infekčním onemocnění močových cest vyvolaném bakteriemi *Escherichia*, bakteriální infekci močových cest, zánětu ledvin, akutní pyelonefritidě, chronické pyelonefritidě, pyelitidě, renálním abscesu, streptokokové infekci močových cest, uretritidě, mykotické infekci močových cest, pseudomonádové infekci močových cest.

^b Zahrnuje hlášení o pneumonii, bronchitidě, infekci dolních dýchacích cest, infekčním pleurálním výpotku, tracheobronchitidě, atypické pneumonii, plicním abscesu, chronické obstrukci dýchacích cest s exacerbací při infektu, paranádorové pneumonii, pyopneumotoraxu, pleurální infekci, postprocedurální pneumonii.

^c Zahrnuje hlášení o zvýšeném kreatininu v krvi, hyperkreatininemii.

^d Zahrnuje hlášení o trombocytopenii, sníženém počtu trombocytů.

^e Zahrnuje hlášení o neutropenii, sníženém počtu neutrofilů, febrilní neutropenii, neutropenické sepsi, granulocytopenii.

^f Zahrnuje hlášení o sníženém počtu leukocytů, leukopenii.

^g Zahrnuje hlášení o lymfopenii, sníženém počtu lymfocytů.

^h Zahrnuje hlášení o reakci související s infuzí, syndromu z uvolňování cytokinů, hypersenzitivitě, anafylaxi.

ⁱ Zahrnuje hlášení o pozitivních protilátkách proti štítné žláze, autoimunitní hypotyreóze, autoimunitní tyreoiditidě, sníženém tyreostimulačním hormonu v krvi, zvýšeném tyreostimulačním hormonu v krvi, eutyroidním sick syndromu, strumě, hypotyreóze, imunitně zprostředkované hypotyreóze, imunitně zprostředkované tyreoiditidě, myxedému, primární hypotyreóze, poruše štítné žlázy, poklesu hormonů štítné žlázy, abnormálním funkčním testu štítné žlázy, tyreoiditidě, akutní tyreoiditidě, sníženém tyroxinu, sníženém volném tyroxinu, zvýšeném volném tyroxinu, zvýšeném tyroxinu, sníženém trijodtyroninu, zvýšeném trijodtyroninu, abnormálním volném trijodtyroninu, sníženém volném trijodtyroninu, zvýšeném volném trijodtyroninu, němé tyreoiditidě.

^j Zahrnuje hlášení o hypertyreóze, Basedowově chorobě, endokrinní oftalmopatii, exoftalmu.

^k Zahrnuje hlášení o diabetes mellitus, diabetes mellitus 1. typu, diabetické ketoacidóze, ketoacidóze.

- ^l Zahrnuje hlášení o insuficienci nadledvin, poklesu kortikotropinu v krvi, glukokortikoidovém deficitu, primární insuficienci nadledvin, sekundární adrenokortikální insuficienci.
- ^m Zahrnuje hlášení o hypofyzitidě, hypopituitarismu, sekundární nedostatečnosti kůry nadledvin, poruše termoregulace.
- ⁿ Zahrnuje hlášení o hypomagnezemii, sníženém hořčíku v krvi.
- ^o Zahrnuje hlášení o periferní neuropatii, autoimunitní neuropatii, periferní senzorické neuropatii, polyneuropatii, herpes zoster, periferní motorické neuropatii, neuralgické amyotrofii, periferní senzomotorické neuropatii, toxické neuropatii, axonální neuropatii, lumbosakrální plexopatii, neuropatické artropatii, infekci periferního nervu, neuritidě, imunitně zprostředkované neuropatii.
- ^p Zahrnuje hlášení o syndromu Guillainův-Barrého, vzestupné flacidní paralýze, demyelinizační polyneuropatii.
- ^q Zahrnuje hlášení o encefalitidě, autoimunitní encefalitidě, meningitidě, aseptické meningitidě, fotofobii.
- ^r Zahrnuje hlášení o myastenia gravis.
- ^s Zahrnuje hlášení o myokarditidě, autoimunitní myokarditidě, imunitně zprostředkované myokarditidě.
- ^t Zahrnuje hlášení o pneumonitidě, infiltraci plic, bronchiolitidě, imunitně zprostředkovaném plicním onemocnění, imunitně zprostředkované pneumonitidě, intersticiálním plicním onemocnění, alveolitidě, plicní opacitě, plicní fibróze, plicní toxicitě, radiační pneumonitidě.
- ^u Zahrnuje hlášení o průjmů, naléhavé defekaci, časté stolici, gastrointestinální hypermotilitě.
- ^v Zahrnuje hlášení o kolitidě, autoimunitní kolitidě, ischemické kolitidě, mikroskopické kolitidě, ulcerózní kolitidě, diverzní kolitidě, eozinofilní kolitidě, imunitně zprostředkované enterokolitidě.
- ^w Zahrnuje hlášení o orofaryngeální bolesti, orofaryngeálním diskomfortu, podráždění v krku.
- ^x Zahrnuje hlášení o autoimunitní pankreatitidě, pankreatitidě, akutní pankreatitidě, zvýšené lipáze, zvýšené amyláze.
- ^y Zahrnuje hlášení o ascitu, autoimunitní hepatitidě, jaterní cytolyze, hepatitidě, akutní hepatitidě, toxické hepatitidě, hepatotoxicitě, imunitně zprostředkované hepatitidě, jaterní poruše, poškození jater způsobeném léky, selhání jater, jaterní steatóze, jaterních lézích, jaterním poškození, krvácejících jícnových varixech, jícnových varixech, spontánní bakteriální peritonitidě.
- ^z Zahrnuje hlášení o akné, puchýřích, dermatitidě, akneiformní dermatitidě, alergické dermatitidě, polékovém kožním výsevu, ekzému, infikovaném ekzému, erytému, erytému víceč, vyrážce na víčkách fixním kožním výsevu, folikulitidě, furunklu, dermatitidě na ruce, imunitně zprostředkované dermatitidě, puchýřích na rtech, puchýřích naplněných krví v ústech, syndromu palmoplantární erytrodysestezie, pemfigoidu, vyrážce, erytematózní vyrážce, makulózní vyrážce, makulopapulózní vyrážce, papulózní vyrážce, morbiliformní vyrážce, papuloskvamózní vyrážce, svědivé vyrážce, pustulozní vyrážce, vezikulózní vyrážce, skrotální dermatitidě, seborhoické dermatitidě, exfoliaci kůže, kožní toxicitě, kožním vředu, vyrážce v místě cévního přístupu.
- ^{aa} Zahrnuje hlášení o muskuloskeletální bolesti, myalgií a bolest kostí.
- ^{ab} Zahrnuje hlášení o myozitidě, rabdomyolýze, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitidě, abscesu svalů, přítomnosti myoglobinu v moči, myopatii, polymyozitidě.
- ^{ac} Zahrnuje hlášení o proteinurii, přítomnosti bílkoviny v moči, hemoglobinurii, abnormalitě moči, nefrotickém syndromu, albuminurii.
- ^{ad} Zahrnuje hlášení o nefritidě, autoimunitní nefritidě, nefritidě při Henochově-Schonleinově purpře, paraneoplastické glomerulonefritidě, tubulointersticiální nefritidě.
- ^{ae} Zahrnuje hlášení o hypokalemii, sníženém draslíku v krvi.
- ^{af} Zahrnuje hlášení o hyponatremii, sníženém sodíku v krvi.
- ^{ag} Zahrnuje hlášení o hypoxii, snížené saturaci kyslíkem, sníženém pO₂.
- ^{ah} Zahrnuje hlášení o alopecii, madaróze, ohraničeném vypadávání vlasů, totální alopecii, hypotrichóze.
- ^{ai} Zahrnuje hlášení o hypertenzi, zvýšeném krevním tlaku, hypertenzní krizi, zvýšeném systolickém krevním tlaku, diastolické hypertenzi, špatně kontrolovaném krevním tlaku, hypertonické retinopatii, hypertonické nefropatii, esenciální hypertenzi, ortostatické hypertenzi.
- ^{aj} Zahrnuje hlášení o sepsi, septickém šoku, urosepsi, neutropenické sepsi, plicní sepsi, bakteriální sepsi, klebsiellové sepsi, abdominální sepsi, kandidové sepsi, sepsi vyvolané bakteriemi Escherichia, pseudomonádové sepsi, stafylokokové sepsi.
- ^{ak} Zahrnuje hlášení o bulózní dermatitidě, exfoliační vyrážce, multiforním erytému, exfoliativní dermatitidě, generalizované exfoliativní dermatitidě, toxickém kožním výsevu, Stevensovu-

Johnsonovu syndromu, lékové reakci s eosinofilií a systémovými příznaky, toxické epidermální nekrolýze, kožní vaskulitidě.

^{al} Zahrnuje hlášení o neinfekční cystitidě a imunitně zprostředkované cystitidě.

^{am} Zahrnuje hlášení o nazofaryngitidě, nazální kongesci, rinoree.

^{an} Zahrnuje hlášení o psoriáze, psoriaziformní dermatitidě.

^{ao} Zahrnuje hlášení o perikarditidě, perikardiálním výpotku, srdeční tamponádě a konstriktivní perikarditidě.

^{ap} Hlášeno ve studii mimo rámec souhrnných údajů (souvislost se subkutánním podáním). Četnost výskytu vychází z expozice přípravku Tecentriq injekční roztok ve studii IMscin001 a zahrnuje hlášení o reakci v místě vpichu, bolesti v místě vpichu, zarudnutí kůže v místě vpichu a vyrážce v místě vpichu.

^{aq} Zahrnuje hlášení o suché kůži, xeróze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí informace o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v monoterapii v klinických studiích (viz bod 5.1). Podrobnosti o významných nežádoucích účincích atezolizumabu v kombinované terapii jsou uvedeny tam, kde byly zjištěny klinicky relevantní rozdíly ve srovnání s atezolizumabem v monoterapii. Pokyny pro zvládnutí těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodech 4.2 a 4.4.

Imunitně zprostředkovaná pneumonitida

Pneumonitida se vyskytla u 3,0 % (151/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U tří z těchto pacientů došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 3,7 měsíce (rozmezí: 3 dny až 29,8 měsíce). Medián trvání byl 1,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 27,8+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pneumonitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 41 (0,8 %) pacientů. Pneumonitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 1,8 % (92/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 1,7 % (88/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U tří pacientů z celkového počtu 88 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 1,4 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 26,3 měsíce). Medián trvání byl 1 měsíc (rozmezí: 0 dnů až 52,1+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Hepatitida vedla k vysazení atezolizumabu u 46 (0,9 %) pacientů. Hepatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 2,6 % (130/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná kolitida

Kolitida se vyskytla u 1,2 % (62/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,5 měsíce (rozmezí: 15 dnů až 36,4 měsíce). Medián trvání byl 1,4 měsíce (rozmezí: 3 dny až 50,2+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Kolitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 24 (0,5 %) pacientů. Kolitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkované endokrinopatie

Poruchy štítné žlázy

Hypotyreóza se vyskytla u 8,5 % (427/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,2 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 38,5 měsíce). Hypotyreóza se vyskytla u 17,4 % (86/495) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantní léčbě NSCLC. Medián do vzniku byl 4,0 měsíce (rozmezí: 22 dnů až 11,8 měsíce).

Hypertyreóza se vyskytla u 2,4 % (121/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 2,7 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 24,3 měsíce). Hypertyreóza se vyskytla u 6,5 % (32/495) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii v adjuvantní léčbě NSCLC. Medián do vzniku byl 2,8 měsíce (rozmezí: 1 den až 9,9 měsíce).

Insuficience nadledvin

Insuficience nadledvin se vyskytla u 0,5 % (25/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 6,2 měsíce (rozmezí: 3 dny až 21,4 měsíce). Insuficience nadledvin vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 5 (0,1 %) pacientů. Insuficience nadledvin vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,4 % (20/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Zánět hypofýzy

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,2 % (9/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,3 měsíce (rozmezí: 21 dnů až 13,7 měsíce). U šesti (0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy a u jednoho pacienta (< 0,1 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 1,4 % (15/1 093) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s paklitaxelem s následným atezolizumabem, doxorubicinem nebo epirubicinem v dose-dense režimu a cyklofosfamidem. Medián do vzniku byl 3,8 měsíce (rozmezí: 2,4 až 10,7 měsíce). U jedenácti (1,0 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy. U 7 pacientů (0,6 %) bylo nutné vysazení atezolizumabu.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,8 % (3/393) pacientů, kteří dostali atezolizumab s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 7,7 měsíce (rozmezí: 5,0 až 8,8 měsíce). U dvou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Zánět hypofýzy se vyskytl u 0,4 % (2/473) pacientů, kteří dostali atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou. Medián do vzniku byl 5,2 měsíce (rozmezí: 5,1 až 5,3 měsíce). U obou pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus se vyskytl u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5,5 měsíce (rozmezí: 3 dny až 29,0 měsíce). Diabetes mellitus vedl k ukončení podávání atezolizumabu u < 0,1 % (3/5 039) pacientů. U čtyř (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Diabetes mellitus se vyskytl u 2,0 % (10/493) pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem. Medián do vzniku byl 4,4 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce až 8,3 měsíce). Žádný případ diabetu mellitu nevedl k ukončení podávání atezolizumabu.

Imunitně zprostředkovaná meningoencefalitida

Meningoencefalitida se vyskytla u 0,4 % (22/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 15 dnů (rozmezí: 0 dnů až 12,5 měsíce). Medián trvání byl 24 dnů (rozmezí: 6 dnů až 14,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu).

Meningoencefalitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (12/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab a osm (0,2 %) pacientů ukončilo léčbu atezolizumabem.

Imunitně zprostředkované neuropatie

Syndrom Guillainův-Barrého a demyelinizační polyneuropatie

Syndrom Guillainův-Barrého a demyelinizační polyneuropatie se vyskytly u 0,1 % (6/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 4,1 měsíce (rozmezí: 18 dnů až 8,1 měsíce). Medián trvání byl 8,0 měsíců (rozmezí: 18 dnů až 24,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Syndrom Guillainův-Barrého vedl k vysazení atezolizumabu u 1 pacienta (< 0,1 %). Syndrom Guillainův-Barrého vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytl u < 0,1 % (3/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná paréza n. facialis

Paréza n. facialis se vyskytla u < 0,1 % (1/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 29 dní. Doba trvání byla 1,1 měsíce. Příhoda nevyžadovala léčbu kortikosteroidy a nevedla k ukončení léčby atezolizumabem.

Imunitně zprostředkovaná myelitida

Myelitida se vyskytla u < 0,1 % (1/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Doba do vzniku byla 3 dny. Příhoda vyžadovala léčbu kortikosteroidy, ale nevedla k ukončení léčby atezolizumabem.

Myastenický syndrom

Myastenia gravis se vyskytla u < 0,1 % (2/5 039) pacientů (včetně 1 fatálního případu), kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián doby do vzniku byl 2,6 měsíce (rozmezí: 1,2 měsíce až 4 měsíce).

Imunitně zprostředkovaná pankreatitida

Pankreatitida včetně zvýšení amylázy a lipázy se vyskytla u 0,8 % (40/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 5 měsíců (rozmezí: 0 dnů až 24,8 měsíce). Medián trvání byl 24 dnů (rozmezí: 3 dny až 40,4+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Pankreatitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Pankreatitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 0,2 % (8/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkovaná myokarditida

Myokarditida se vyskytla u < 0,1 % (5/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho z těchto 5 pacientů došlo při adjuvantní léčbě NSCLC k fatální příhodě. Medián doby do vzniku byl 3,7 měsíce (rozmezí: 1,5 až 4,9 měsíce). Medián doby trvání byl 14 dnů (rozmezí: 12 dnů až 2,8 měsíce). Myokarditida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. U 3 (< 0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně zprostředkovaná nefritida

Nefritida se vyskytla u 0,2 % (11/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab. Medián doby do vzniku byl 5,1 měsíce (rozmezí: 3 dny až 17,5 měsíce). Nefritida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 5 (< 0,1 %) pacientů. U 5 (0,1 %) pacientů byla nutná léčba kortikosteroidy.

Imunitně zprostředkovaná myozitida

Myozitida se vyskytla u 0,6 % (32/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 3,5 měsíce (rozmezí: 12 dnů až 11,5 měsíce). Medián trvání byl 3,2 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 51,1+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Myozitida vedla k ukončení podávání atezolizumabu u 6 (0,1 %) pacientů. Myozitida vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytla u 10 (0,2 %) pacientů.

Imunitně zprostředkované těžké kožní nežádoucí účinky

Těžké kožní nežádoucí účinky se vyskytly u 0,6 % (30/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. U jednoho pacienta ze 30 došlo k fatální příhodě. Medián do vzniku byl 4,8 měsíce (rozmezí: 3 dny až 15,5 měsíce). Medián trvání byl 2,4 měsíce (rozmezí: 1 den až 37,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Těžké kožní nežádoucí účinky vedly k ukončení podávání atezolizumabu u 3 (< 0,1 %) pacientů. Těžké kožní nežádoucí účinky vyžadující užívání systémových kortikosteroidů se vyskytly u 0,2 % (9/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii.

Imunitně zprostředkované perikardiální poruchy

Perikardiální poruchy se vyskytly u 1 % (49/5 039) pacientů, kteří dostávali atezolizumab v monoterapii. Medián do vzniku byl 1,4 měsíce (rozmezí: 6 dnů až 17,5 měsíců). Medián trvání byl 2,5 měsíce (rozmezí: 0 dnů až 51,5+ měsíce; + označuje cenzorovanou hodnotu). Perikardiální poruchy vedly k ukončení podávání přípravku Tecentriq u 3 (< 0,1 %) pacientů. Perikardiální poruchy vyžadující užívání kortikosteroidů se vyskytly u 0,2 % (7/5 039) pacientů.

Skupinové účinky inhibitorů imunitního kontrolního bodu

Během léčby jinými inhibitory imunitního kontrolního bodu byly hlášeny případy následujících nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout i během léčby atezolizumabem: exokrinní pankreatická insuficience.

Imunogenita

Subkutánní léková forma

Ve studii IMscin001 byl výskyt protilátek proti atezolizumabu souvisejících s léčbou u pacientů léčených subkutánním a intravenózním přípravkem Tecentriq po mediánu léčby 2,8 měsíce srovnatelný (19,5 % [43/221], resp. 13,9 % [15/108]). Protilátky proti rHuPH20 související s léčbou se vyskytly u 5,4 % (12/224) pacientů léčených subkutánním přípravkem Tecentriq. Klinický význam tvorby protilátek proti rHuPH20 po léčbě přípravkem Tecentriq injekční roztok není známý.

Intravenózní léková forma

V několika studiích fáze II a III byly u 13,1 % až 54,1 % pacientů prokázány v souvislosti s léčbou protilátky proti atezolizumabu (ADA). Pacienti, u kterých byly v souvislosti s léčbou prokázány protilátky proti atezolizumabu (ADA), měli celkově horší výchozí zdravotní stav a příznaky onemocnění. Tato nerovnováha ve výchozím zdravotním stavu a příznacích onemocnění může zmást interpretaci PK, analýz účinnosti a bezpečnosti. Byly provedeny výzkumné analýzy přizpůsobující se nerovnováhám ve výchozím zdravotním stavu a příznacích onemocnění k posouzení účinku ADA na účinnost. Tyto analýzy nevyloučily možné snížení účinnosti u pacientů, kteří měli prokázané ADA, ve

srovnání s pacienty, kteří neměli prokázané ADA. Medián doby do nástupu ADA se pohyboval od 3 týdnů do 5 týdnů.

V celkové populaci pacientů léčených atezolizumabem v monoterapii (n = 3 460) a v kombinaci (n = 2 285) byly u ADA (protilátky proti atezolizumabu) pozitivních pacientů ve srovnání s ADA-negativními pacienty pozorovány následující četnosti nežádoucích příhod v tomto pořadí: nežádoucí příhody stupně 3 – 4 46,2 % vs. 39,4 %, závažné nežádoucí příhody 39,6 % vs. 33,3 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 8,5 % vs. 7,8 % (pro monoterapii); nežádoucí příhody stupně 3 – 4 63,9 % vs. 60,9 %, závažné nežádoucí příhody 43,9 % vs. 35,6 %, nežádoucí příhody vedoucí k ukončení léčby 22,8 % vs. 18,4 % (pro kombinovanou terapii). Nejsou však k dispozici žádné údaje, které by umožnily vyvodit jasné závěry ohledně možných nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost atezolizumabu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. V klinické studii se 69 pediatrickými pacienty (< 18 let) nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl srovnatelný s dospělými.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let, 65 – 74 a 75 – 84 let, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Údaje o pacientech ve věku ≥ 85 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován s vyšším rizikem výskytu nežádoucích příhod u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150, IMpower133, IMpower110 a IMscin001 byly příliš omezené, aby bylo možné vyvodit závěry. Ve studii IPSOS s pacienty s NSCLC, kteří nebyli způsobilí k léčbě na bázi platiny v první linii, nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnostním profilu mezi věkovými podskupinami pacientů léčených v první linii atezolizumabem v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují žádné informace o předávkování atezolizumabem.

V případě předávkování je nutné u pacientů pečlivě sledovat známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (protein 1 programované buněčné smrti/ligand proteinu 1).
ATC kód: L01FF05.

Přípravek Tecentriq injekční roztok obsahuje léčivou látku atezolizumab zajišťující léčebný účinek přípravku a rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20), enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce látek obsažených v léčivém přípravku při subkutánním podání.

Mechanismus účinku

Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) může být exprimován na nádorových buňkách a/nebo na nádor infiltrujících imunitních buňkách a může přispívat k inhibici protinádorové imunitní odpovědi v nádorovém mikrostředí. Vazba PD-L1 na PD-1 a B7.1 receptory nacházející se na T-buňkách a antigen prezentujících buňkách potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů.

Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 (IgG1) proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1) s odstraněnou funkcí Fc domény, která se přímo váže na PD-L1 a poskytuje duální blokádu PD-1 a B7.1 receptorů. Tím uvolňuje inhibici imunitní odpovědi zprostředkované vazbou PD-L1/PD-1, čímž dochází k reaktivaci protinádorové imunitní odpovědi bez navození buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách. Atezolizumab neovlivňuje interakci PD-L2/PD-1, což umožňuje zachování inhibičních signálů zprostředkovaných PD-L2/PD-1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Uroteliální karcinom

Intravenózní léčková forma

IMvigor211 (GO29294): Randomizovaná studie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III (IMvigor211), aby vyhodnotila účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve srovnání s chemoterapií (zkoušejícím lékařem zvolený vinflunin, docetaxel, nebo paklitaxel) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC, u nichž došlo k progresi v průběhu režimu obsahujícího platinu nebo po jeho skončení. Z této studie byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo v anamnéze autoimunitní onemocnění; aktivní nebo kortikodependentní mozkové metastázy; podání živých, atenuovaných vakcín v průběhu 28 dnů před zařazením; a podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Posouzení nádoru bylo v prvních 54 týdnech prováděno každých 9 týdnů a poté každých 12 týdnů. Nádorové vzorky byly prospektivně posouzeny na expresi PD-L1 na nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity pro definování podskupin exprese PD-L1 pro níže popsané analýzy.

Bylo zařazeno celkem 931 pacientů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď atezolizumabem nebo chemoterapií. Randomizace byla stratifikována podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu exprese PD-L1 na IC (< 5 % oproti ≥ 5%), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3) a jaterních metastáz (ano oproti ne). Prognostické rizikové faktory zahrnovaly dobu od předchozí chemoterapie < 3 měsíce, výkonnostní stav ECOG > 0 a hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab byl podáván ve fixní dávce 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického přínosu posouzené zkoušejícím lékařem nebo do nepřijatelné toxicity. Vinflunin byl podáván v dávce 320 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Paclitaxel byl podáván v dávce 175 mg/m² intravenózní infuzí v průběhu 3 hodin 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,8 měsíce v rameni s atezolizumabem, 2,1 měsíce v ramenech s vinfluninem a paklitaxelem, a 1,6 měsíce v rameni s docetaxelem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění populace pro primární analýzu byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 67 let (rozmezí: 31 až 88) a 77,1 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (72,1 %), 53,9 % v rameni s chemoterapií dostávalo vinflunin, 71,4 % pacientů mělo alespoň jeden špatný prognostický rizikový faktor a 28,8 % mělo při zahájení jaterní metastázy. Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (45,6 %) nebo 1 (54,4 %). Močový měchýř jako primární sídlo nádoru byl u 71,1 % pacientů a 25,4 % pacientů mělo UC horního traktu. Celkem 24,2 % pacientů dostávalo pouze předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu obsahující platinu a došlo u nich k progresi v průběhu 12 měsíců.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii IMvigor211 je celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti posuzovanými na základě zkoušejícím lékařem posuzovaných kritérií „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1“ jsou míra objektivní odpovědi (ORR), přežití bez progresu (PFS) a doba trvání odpovědi (DOR). Srovnání s ohledem na OS mezi léčebným ramenem a kontrolním ramenem v rámci populací IC2/3, IC1/2/3 a ITT (populace se záměrem léčit (intention-to-treat), tj. všichni pacienti) bylo testováno pomocí postupu hierarchické fixní sekvence vycházející ze stratifikovaného log-rank testu na oboustranné 5% hladině následovně: krok 1) IC2/3 populace; krok 2) IC1/2/3 populace; krok 3) populace všech účastníků. Výsledky OS pro každý z 2. a 3. kroku mohly být formálně testovány na statistickou významnost pouze tehdy, pokud výsledek předchozího kroku byl statisticky významný.

Medián sledování přežití je 17 měsíců. Primární analýza studie IMvigor211 nesplnila svůj primární cílový parametr OS. Atezolizumab neprokázal statisticky signifikantní přínos z hlediska přežití ve srovnání s chemoterapií u pacientů s dříve léčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC. Podle předem specifikovaného pořadí hierarchického testování byla nejprve testovaná populace IC2/3 s poměrem rizik (HR) pro OS 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; medián OS 11,1 měsíce u atezolizumabu oproti 10,6 měsíce u chemoterapie). Stratifikovaná log-rank p-hodnota byla 0,41, a proto nejsou výsledky v této populaci považovány za statisticky významné. Následkem toho nemohly být provedeny žádné formální testy statistické významnosti pro OS u populace IC1/2/3 nebo populace všech účastníků a výsledky těchto analýz by byly považovány za průzkumné. Klíčové výsledky v populaci všech účastníků jsou shrnuty v tabulce 4. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci všech účastníků je uvedena na obrázku 1.

Byla provedena aktualizace výzkumné analýzy přežití s mediánem sledování trvání přežití 34 měsíců v populaci ITT. Medián OS byl 8,6 měsíce (95% CI: 7,8; 9,6) v rameni s atezolizumabem a 8,0 měsíce (95% CI: 7,2; 8,6) v rameni s chemoterapií s poměrem rizika 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). V souladu s trendem pozorovaným v primární analýze 12měsíčního OS byly u pacientů v rameni s atezolizumabem pozorovány číselně vyšší 24měsíční a 30měsíční OS ve srovnání s ramenem s chemoterapií v populaci ITT. Celkem 12,7 % pacientů bylo naživu v měsíci 24 (Kaplan-Meierův odhad) v rameni s chemoterapií a 22,5 % v rameni s atezolizumabem, a v měsíci 30 (Kaplan-Meierův odhad) 9,8 % v rameni s chemoterapií a 18,1 % v rameni s atezolizumabem.

Tabulka 4: Souhrn účinnosti u všech pacientů (IMvigor211)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n=467)	Chemoterapie (n=464)
<i>Primární cílový parametr účinnosti</i>		
OS*		
Počet úmrtí (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Medián doby do příhod (měsíce)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovaný‡ poměr rizik (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12měsíční OS (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Sekundární a výzkumné cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím lékařem posouzené PFS (RECIST v1.1)</i>		
Počet příhod (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	1.10 (0,95; 1,26)	
<i>Zkoušejícím lékařem posouzená ORR (RECIST v1.1)</i> n=462		
n=461		
Počet potvrzených respondérů (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Počet úplných odpovědí (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Počet částečných odpovědí (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Zkoušejícím lékařem posouzené DOR (RECIST v1.1)</i> n=62		
n=62		
Medián v měsících ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití;

PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

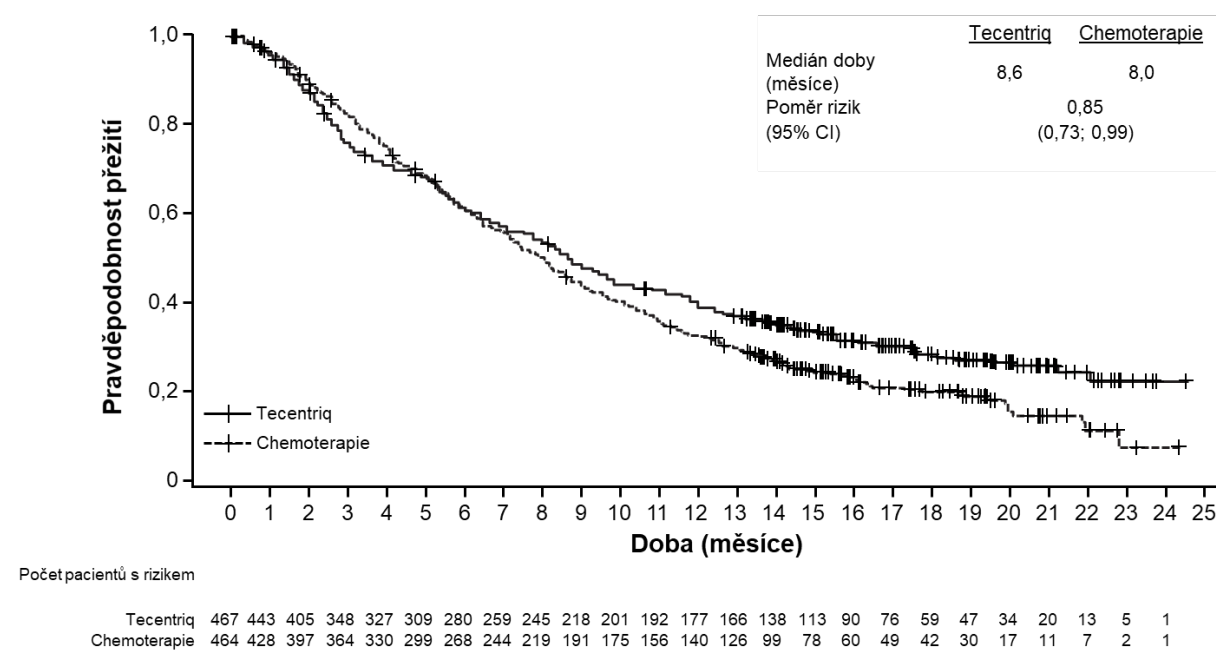
* Analýza OS v populaci všech účastníků byla provedena na základě stratifikovaného log-rank testu a výsledek je poskytován pouze pro deskriptivní účely ($p=0,0378$); podle předem specifikované hierarchie analýzy nemůže být p -hodnota pro analýzu OS v populaci všech účastníků považována za statisticky významnou.

† Stratifikováno podle chemoterapie (vinflunin oproti taxanu), stavu na IC ($<5\%$ oproti $\geq 5\%$), počtu prognostických rizikových faktorů (0 oproti 1-3), a jatrních metastáz (ano oproti ne).

** Podle Kaplan-Meierova odhadu

*** Odpovědi pokračovaly u 63 % respondérů v rameni s atezolizumabem a u 21 % respondérů v rameni s chemoterapií.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Jednoramenná studie u dříve neléčených pacientů s uroteliálním karcinomem, kteří nejsou způsobilí k léčbě cisplatinou a u pacientů s uroteliálním karcinomem dříve léčených chemoterapií

U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC (také označovaným jako uroteliální karcinom močového měchýře) bylo provedeno multicentrické, mezinárodní, dvoukohortové, jednoramenné klinické hodnocení fáze II, IMvigor210.

Studie zařadila celkem 438 pacientů a měla dvě kohorty pacientů. Do 1. kohorty byli zařazeni dosud neléčení pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím UC, kteří byli nezpůsobilí nebo nevhodní k léčbě chemoterapií na bázi cisplatin, nebo měli progresi onemocnění nejméně 12 měsíců po léčbě neadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapeutickou léčbou obsahující platinu. Do 2. kohorty byli zařazeni pacienti, kteří dostávali na lokálně pokročilý nebo metastazující UC alespoň jeden chemoterapeutický režim na bázi platiny, nebo u nichž došlo v průběhu 12 měsíců léčby neoadjuvantním nebo adjuvantním chemoterapeutickým režimem obsahujícím platinu k progresi onemocnění.

V 1. kohortě bylo 119 pacientů léčeno atezolizumabem v dávce 1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do progresi onemocnění. Medián věku byl 73 let. Většina pacientů byli muži (81 %), a většina pacientů byli běloši (91 %).

V 1. kohortě bylo 45 pacientů (38 %) s výkonnostním stavem ECOG 0, 50 pacientů (42 %) s výkonnostním stavem ECOG 1 a 24 pacientů (20 %) s výkonnostním stavem ECOG 2, 35 pacientů (29 %) bylo bez rizikových faktorů dle Bajorina (výkonnostní stav ECOG ≥ 2 a viscerální metastázy), 66 pacientů (56 %) s jedním rizikovým faktorem dle Bajorina a 18 pacientů (15 %) se dvěma rizikovými faktory dle Bajorina, 84 pacientů (71 %) s poruchou renálních funkcí (glomerulární filtrace [GFR] < 60 ml/min) a 25 pacientů (21 %) s jaterními metastázami.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v 1. kohortě byla potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR) posouzená nezávislým kontrolním zařízením (independent review facility, IRF) pomocí kritérií RECIST v1.1.

Primární analýza byla provedena, když u všech pacientů proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Medián trvání léčby byl 15 týdnů a medián trvání sledování přežití byl 8,5 měsíce u všech zařazených. Byly

prokázány klinicky relevantní významné ORR posouzené IRF pomocí kritérií RECIST v1.1; avšak při porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol nebylo u primárního cílového parametru dosaženo statické významnosti. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 21,9 % (95% CI: 9,3; 40,0) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 5 %, 18,8 % (95% CI: 10,9; 29,0) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % a 19,3 % (95% CI: 12,7; 27,6) u všech zařazených. Medián doby trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech účastníků dosažen. OS nebylo zralé, přičemž poměr příhody na pacienta byl přibližně 40 %. Medián OS u všech podskupin pacientů (PD-L1 exprese ≥ 5 % a ≥ 1 %) a u všech zařazených byl 10,6 měsíce.

Byla provedena aktualizovaná analýza s mediánem trvání sledování přežití 17,2 měsíce u 1. kohorty a je shrnuta v tabulce 5. Medián doby trvání odpovědi (DOR) nebyl v žádné podskupině podle exprese PD-L1 ani u všech zařazených dosažen.

Tabulka 5: Souhrn aktualizované účinnosti (IMvigor210 1. kohorta)

Cílový parametr účinnosti	PD-L1 exprese u $\geq 5\%$ IC	PD-L1 exprese u $\geq 1\%$ IC	Všichni účastníci
ORR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Počet respondérů (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Počet úplných odpovědí (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Počet částečných odpovědí (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienti s příhodou (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (posuzovaná IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s příhodou (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienti s příhodou (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Výskyt ročního OS (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; IC = nádor infiltrující imunitní buňky; IRF = nezávislé kontrolní zařízení; NE = nelze odhadnout; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria posuzující odpověď u solidních nádorů v1.1.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy v 1. kohortě byl 96,4 měsíce. Medián OS byl 12,3 měsíce (95% CI: 6,0; 49,8) u pacientů s expresí PD L1 ≥ 5 % (pacienti, kteří jsou zahrnuti v terapeutické indikaci).

Ve 2. kohortě byly společnými primárními cílovými parametry potvrzená ORR posuzovaná IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a zkoušejícím lékařem posuzovaná ORR podle modifikovaných kritérií RECIST (mRECIST). Atezolizumabem bylo léčeno 310 pacientů v dávce 1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického přínosu. Primární analýza u 2. kohorty byla provedena, když u všech zařazených proběhlo alespoň 24 týdnů sledování. Studie splnila společné primární cílové

parametry ve 2. kohortě, prokázala statisticky významné ORR posuzované IRF pomocí kritérií RECIST v1.1 a posuzované zkoušejícím lékařem pomocí kritérií mRECIST v porovnání s předem specifikovaným 10% výskytem odpovědi u historických kontrol.

Byla také provedena analýza s mediánem trvání sledování přežití 21,1 měsíce u 2. kohorty. Potvrzené ORR podle kritérií IRF-RECIST v1.1 byly 28,0 % (95% CI: 19,5; 37,9) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 5 %, 19,3 % (95% CI: 14,2; 25,4) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 15,8 % (95% CI: 11,9; 20,4) u všech účastníků. Potvrzená ORR podle zkoušejícím lékařem posouzených kritérií mRECIST byla 29,0 % (95% CI: 20,4; 38,9) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 5 %, 23,7 % (95% CI: 18,1; 30,1) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %, a 19,7 % (95% CI: 15,4; 24,6) u všech účastníků. Výskyt úplných odpovědí podle kritérií IRF-RECIST v1.1 v populaci všech účastníků byl 6,1 % (95% CI: 3,7; 9,4). U 2. kohorty nebyl dosažen medián DOR v žádné podskupině podle exprese PD-L1, ani u všech zařazených, ale byl dosažen u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % (13,3 měsíce; 95% CI 4,2; NE). Výskyt OS ve 12. měsíci byl 37 % u všech zařazených.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy ve 2. kohortě byl 46,2 měsíce. Medián OS byl 11,9 měsíce (95% CI: 9,0; 22,8) u pacientů s expresí PD L1 ≥ 5 %, 9,0 měsíců (95% CI: 7,1; 11,1) u pacientů s expresí PD L1 ≥ 1 %, a 7,9 měsíce (95 % CI: 6,7; 9,3) u všech zařazených.

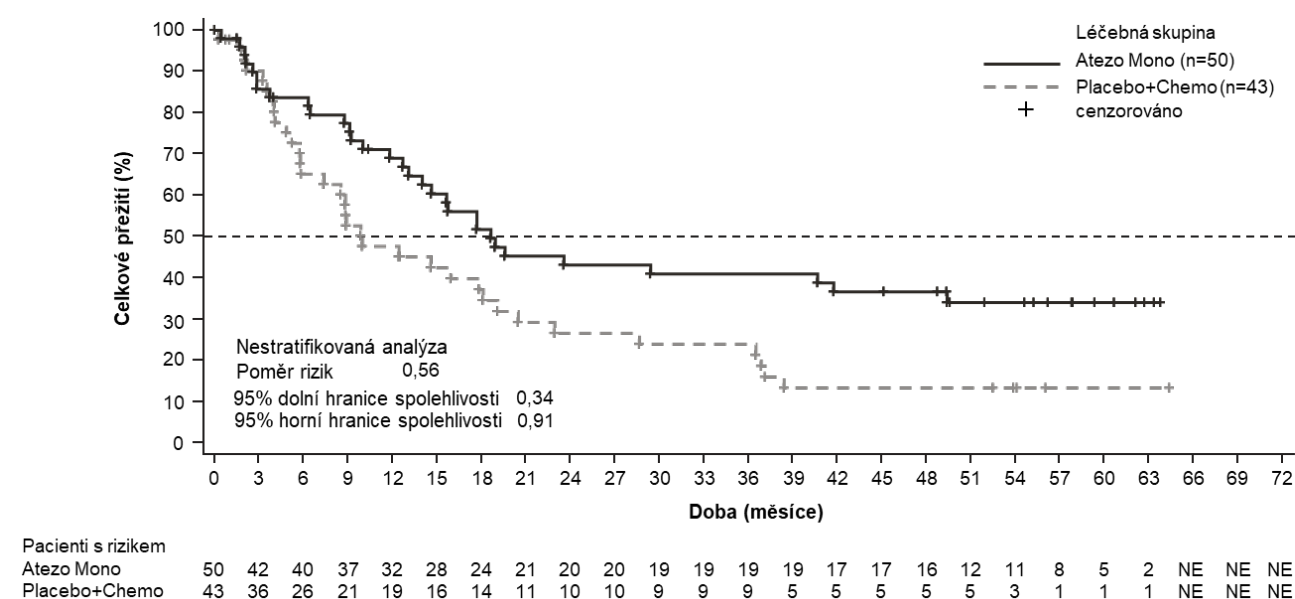
IMvigor130 (WO30070): Studie fáze III atezolizumabu v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií s platinou u pacientů s neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem

Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, částečně zaslepená (pouze rameno A a C) studie fáze III IMvigor130 byla provedena u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem bez předchozí systémové léčby v metastazujícím stadiu ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu a kombinované chemoterapie na bázi platiny (tj. buď cisplatina, nebo karboplatina s gemcitabinem) (rameno A) nebo atezolizumabu v monoterapii (otevřené rameno B) ve srovnání s placebem a kombinovanou chemoterapií na bázi platiny. Koprimaryními cílovými parametry byly zkoušejícím hodnocené přežití bez progresu (PFS) v ramenu A ve srovnání s ramenem C a celkové přežití (OS) v ramenu A ve srovnání s ramenem C, a pak v ramenu B ve srovnání s ramenem C analyzované hierarchicky. Celkové přežití nebylo statisticky významné pro srovnání ramene A a ramene C, a proto nebylo možné provést další formální testování podle předem definovaného hierarchického pořadí testování.

Na základě doporučení nezávislé komise pro kontrolu studijních dat (iDMC) bylo při časně kontrole přežití zastaveno zařazování pacientů s nádory s nízkou expresí PD-L1 (< 5 % pozitivně se barvících imunitních buněk při imunohistochemickém vyšetření pomocí testu VENTANA PD-L1 [SP142]) do ramene s atezolizumabem v monoterapii, jakmile bylo u této podskupiny zjištěno snížené celkové přežití při neplánované časně analýze; došlo k tomu ale až po zařazení naprosté většiny pacientů.

Ze 719 pacientů zařazených do ramene s atezolizumabem v monoterapii ($n = 360$) a do ramene se samotnou chemoterapií ($n = 359$) bylo 50, resp. 43 pacientů nezpůsobilých k léčbě cisplatinou podle Galskyho kritérií a mělo nádory s vysokou expresí PD-L1 (≥ 5 % pozitivně se barvících imunitních buněk při imunohistochemickém vyšetření pomocí testu VENTANA PD-L1 [SP142]). Ve výzkumné analýze této podskupiny pacientů byl nestratifikovaný HR pro OS rovný 0,56 (95% CI = 0,34 – 0,91). Medián OS byl 18,6 měsíce (95% CI = 14,0 – 49,4) v ramenu s atezolizumabem v monoterapii vs. 10,0 měsíce (95% CI = 7,4 – 18,1) v ramenu se samotnou chemoterapií (viz obrázek 2).

Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů, kteří byli nezpůsobilí k léčbě cisplatinou a jejichž nádory měly vysokou expresi PD-L1 (rameno B vs. rameno C)



Nemalobuněčný karcinom plic

Adjuvantní léčba v časném stadiu NSCLC

Intravenózní léková forma

IMpower010 (GO29527): randomizovaná studie fáze III u pacientů s resekovaným NSCLC po chemoterapii na bázi cisplatinu

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III GO29527 (IMpower010) ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v adjuvantní léčbě pacientů s NSCLC ve stadiu IB (nádory ≥ 4 cm) až IIIA (podle Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. vydání).

Následující výběrová kritéria definují pacienty s vysokým rizikem recurence, kteří jsou zahrnuti do terapeutické indikace a odrážejí populaci pacientů ve stadiu II - IIIA podle 7. vydání stagingového systému:

Velikost nádoru ≥ 5 cm; nebo nádor jakékoli velikosti, který je doprovázen onemocněním ve stadiu N1 nebo N2; nebo nádor, který zasahuje do hrudních struktur (přímo zasahuje parietální pleuru, hrudní stěnu, bránici, frenický nerv, mediastinální pleuru, parietální perikard, mediastinum, srdce, velké cévy, tracheu, nervus laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu); nebo nádory, které zasahují hlavní bronchus < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo nádory, které jsou spojeny s atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou celé plic; nebo nádory se samostatným uzlem (uzly) ve stejném laloku nebo jiném ipsilaterálním laloku než primárním.

Do studie nebyli zahrnuti pacienti s onemocněním ve stadiu N2 s nádory zasahujícími do mediastina, srdce, velkých cév, trachey, nervus laryngeus recurrens, jícnu, těla obratlů, kariny nebo se samostatným uzlem (uzly) v jiném ipsilaterálním laloku.

Celkem 1 280 zařazených pacientů po úplné resekci nádorů splňovalo podmínky k absolvování až 4 cyklů chemoterapie na bázi cisplatinu. Chemoterapeutické režimy na bázi cisplatinu uvádí tabulka 6.

Tabulka 6: Adjuvantní chemoterapeutické režimy (IMpower010)

Adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny: cisplatina 75 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 každého 21denního cyklu s jedním z následujících léčebných režimů	vinorelbin 30 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 a 8
	docetaxel 75 mg/m ² intravenózně ve dnech 1
	gemcitabin 1 250 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 a 8
	pemetrexed 500 mg/m ² intravenózně ve dnech 1 (neskvamózní)

Celkem 1 005 pacientů bylo po absolvování (až 4 cyklů) chemoterapie na bázi cisplatiny randomizováno v poměru 1 : 1 k atezolizumabu (rameno A) nebo nejlepší podpůrné péči (best supportive care, BSC) (rameno B). Atezolizumab byl podáván intravenózní infuzí ve fixní dávce 1 200 mg každé 3 týdny po dobu 16 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, stadia onemocnění, histologie a exprese PD-L1.

Pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, očkování živou atenuovanou vakcínou během 28 dnů před randomizací, podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací byli vyloučeni. Hodnocení nádoru se provádělo při zahájení randomizační fáze a každé 4 měsíce během prvního roku po dnu 1 cyklu 1, pak každých 6 měsíců do roku pět, a poté jednou ročně.

Demografická charakteristika a výchozí onemocnění ITT populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 62 let (rozmezí: 26 až 84 let) a 67 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (73 %) a 24 % byli Asijci. Většina pacientů byli současní nebo bývalí kuřáci (78 %). Pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (55 %) nebo 1 (44 %). Celkově mělo 12 % pacientů onemocnění ve stadiu IB, 47 % ve stadiu II a 41 % ve stadiu IIIA. Při měření exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP263) mělo 55 % pacientů expresi ≥ 1 % a 26 % pacientů expresi ≥ 50 %.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez známek onemocnění (DFS) hodnocené zkoušejícím. DFS bylo definováno jako doba ode dne randomizace do dne výskytu kterékoliv z následujících příhod: první doložená rekurence onemocnění, nový primární NSCLC nebo úmrtí z jakékoliv příčiny podle toho, co nastalo dříve. Primárním cílem účinnosti bylo zhodnotit DFS v populaci pacientů ve stadiu II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % na TC. Hlavními sekundárními cíli účinnosti bylo zhodnotit DFS v populaci pacientů se stadiem II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC a celkové přežití (OS) v ITT populaci.

V době interim analýzy DFS studie splnila primární cílový parametr. V analýze pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až IIIA bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (n = 209) bylo pozorováno zlepšení DFS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s BSC. Při závěrečné analýze DFS byly výsledky konzistentní, s mediánem doby sledování 65 měsíců.

Hlavní výsledky hodnocení účinnosti pro DFS a OS v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK uvádí tabulka 7. Kaplan-Meierovy křivky pro DFS jsou uvedeny na obrázku 3.

Tabulka 7: Souhrn účinnosti v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (IMpower010)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (nejlepší podpůrná péče)
Zkoušejícím hodnocené DFS*	n = 106	n = 103
Počet příhod (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Medián trvání DFS (měsíce)	NE	42,9

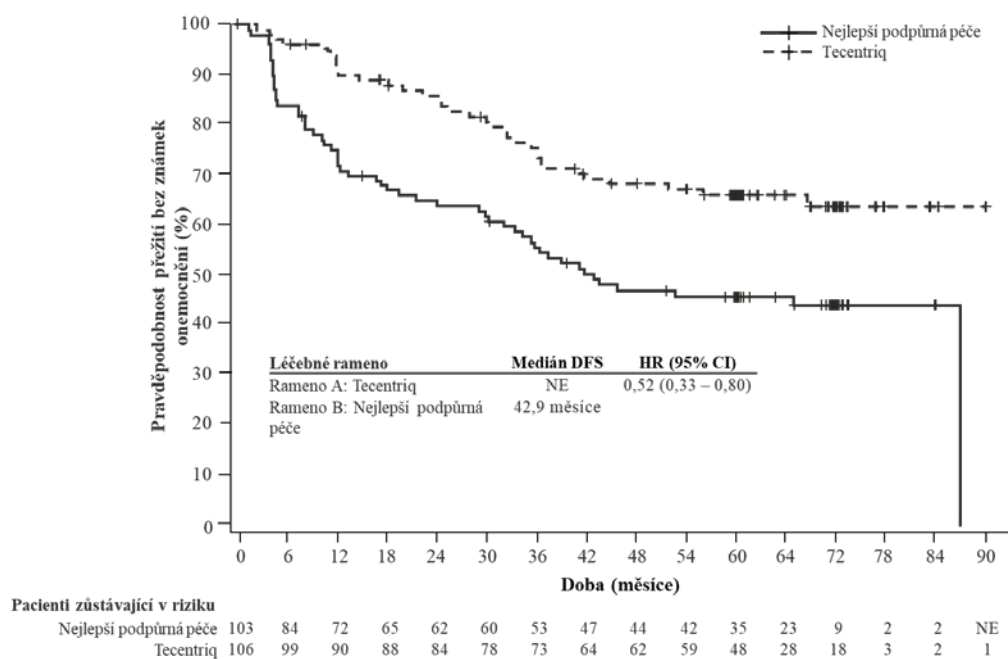
Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (nejlepší podpůrná péče)
95% CI	(NE)	(32,0 – NE)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	0,52 (0,33 – 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Počet příhod (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Medián OS (měsíce)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0 – NE)
Stratifikovaný† poměr rizik (95% CI)	0,47 (0,28 – 0,80)	

DFS = přežití bez známek onemocnění; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

* Aktualizovaná analýza DFS a OS ke dni 26. ledna 2024

† Stratifikováno podle stadia, pohlaví a histologie.

Obrázek 3. Kaplan-Meierova křivka pro přežití bez známek onemocnění v populaci pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC ve stadiu II až III A bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK (IMpower010)



Zjištěné zlepšení DFS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s BSC bylo konzistentně prokázáno u většiny předem specifikovaných podskupin populace pacientů ve stadiu II až IIIA s expresí PD-L1 ≥ 50 % na TC bez aktivačních mutací EGFR nebo přestaveb ALK včetně pacientů s neskvamózním NSCLC (nestratifikovaný HR 0,40; 95% CI = 0,23 – 0,70; medián DFS nehodnotitelný vs. 36,8 měsíce) i pacientů se skvamózním NSCLC (nestratifikovaný HR = 0,67; 95% CI = 0,34 – 1,32; medián DFS nebylo možné odhadnout).

Léčba v první linii pokročilého NSCLC

Intravenózní léková forma

IMpower150 (GO29436): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III, IMpower150, ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou s bevacizumabem nebo bez bevacizumabu u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie.

Do studie nebyli zařazeni pacienti po předchozím autoimunitním onemocnění, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací, s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS a pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitu plicních ložisek. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Celkem bylo zařazeno 1 202 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 8. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jatrních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC.

Tabulka 8: Intravenózní léčebné režimy (IMpower150)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti) + paklitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg tělesné hmotnosti)

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Úvodní dávka paklitaxelu pro pacienty asijského etnika byla 175 mg/m² z důvodu vyšší celkové úrovně hematologických toxicit u pacientů z asijských zemí ve srovnání s pacienty z neasijských zemí

^c Paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 nebo 6 cyklů, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve

^d Bevacizumab se podává do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity

Demografická charakteristika a výchozí onemocnění pro studijní populaci bylo mezi léčebnými rameny dobře vyváжено. Medián věku byl 63 let (rozmezí: 31 až 90) a 60 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (82 %). Přibližně 10 % pacientů mělo známou mutaci EGFR, 4 % měla známé přestavby ALK, 14 % mělo výchozí jatrní metastázy a většina pacientů byli kuřáci nebo bývalí kuřáci (80 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (43 %) nebo 1 (57 %). Celkem 51 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 ≥ 1 % TC nebo ≥ 1 % IC a 49 % pacientů mělo nádor s expresí PD-L1 < 1% TC a < 1% IC.

Medián doby sledování pacientů v době závěrečné analýzy pro PFS byl 15,3 měsíce. U populace ITT, která zahrnovala pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK po předchozí léčbě inhibitory tyrosinkinázy, bylo prokázáno klinicky smysluplné zlepšení PFS v ramenu B ve srovnání s ramenem C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72, medián PFS 8,3 vs. 6,8 měsíce).

Medián doby sledování pacientů v době interim analýzy pro OS byl 19,7 měsíce. Přehled klíčových výsledků této analýzy je stejně jako aktualizovaná analýza PFS v populaci ITT uveden v tabulce 9 a 10. Kaplan-Meierova křivka pro OS v populaci ITT je uvedena na obrázku 4. Přehled výsledků OS

v podskupinách ITT a PD-L1 je uveden na obrázku 5. Obrázky 6 a 7 dále uvádějí aktualizované výsledky pro PFS.

Tabulka 9: Přehled aktualizovaných údajů účinnosti v populaci ITT (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno C (bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Sekundární cílové parametry[#]			
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06) 0,2194	0,59 (0,50; 0,69) < 0,0001	---
Hodnota p ^{1,2}			
12měsíční PFS (%)	24	38	20
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03) 0,0983	0,76 (0,63; 0,93) 0,006	---
Hodnota p ^{1,2}			
6měsíční OS (%)	84	85	81
12měsíční OS (%)	66	68	61
Zkoušejícím hodnocená nejlepší celková odpověď*³ (RECIST v 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Počet pacientů reagujících na léčbu (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Počet úplných odpovědí (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Počet částečných odpovědí (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Zkoušejícím hodnocená DOR* (RECIST v 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Medián (měsíce)	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Primární cílové parametry účinnosti byly PFS a OS a byly analyzovány v populaci ITT divokého typu (WT), tj. nezahrnující pacienty s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

² Pro informační účely; v populaci ITT nebyly podle předem stanovené hierarchie analýz dosud prováděny formální testy srovnání mezi ramenem B a ramenem C a mezi rameny A a C

³ Nejlepší celková odpověď pro úplnou odpověď a částečnou odpověď

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

[^] Rameno C je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

*Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1;

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití.

Tabulka 10: Přehled aktualizovaných údajů účinnosti v populaci ITT, rameno A vs. rameno B (IMpower150)

Cílový parametr účinnosti	Rameno A (atezolizumab + paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatina)
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)*	n = 402	n = 400
Počet příhod (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Medián trvání PFS (měsíců)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
Hodnota p ^{1,2}	< 0,0001	
Interim analýza OS*	n = 402	n = 400
Počet úmrtí (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifikovaný poměr rizik ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
Hodnota p ^{1,2}	0,3000	

¹ Na základě stratifikovaného log-rank testu

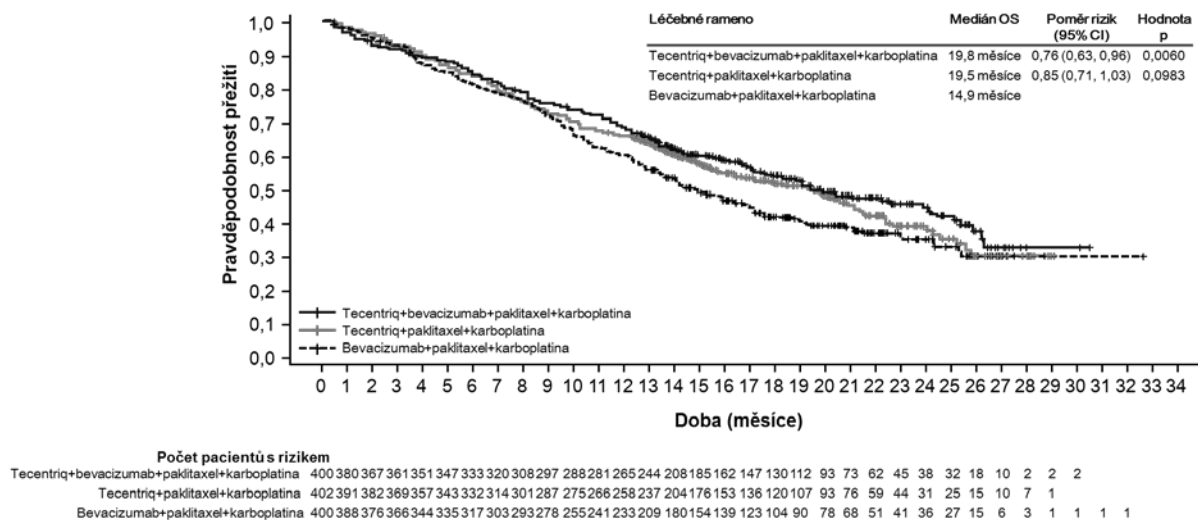
² Pro informační účely; v populaci ITT nebylo podle předem stanovené hierarchie analýz zahrnuto srovnání mezi ramenem A a ramenem B

[‡] Stratifikace podle pohlaví, přítomnosti jatrních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC

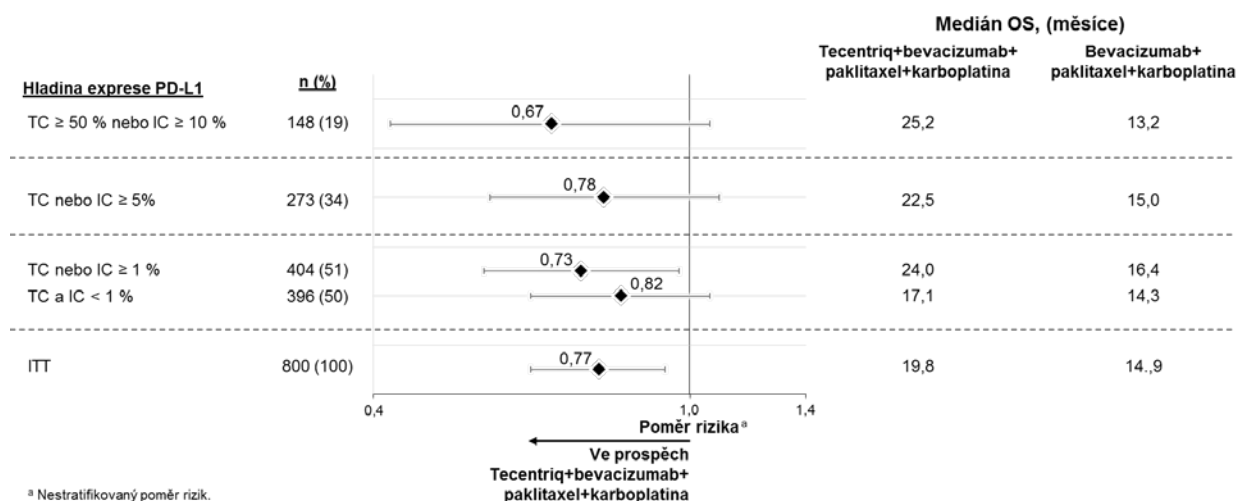
* Aktualizovaná analýza PFS a interim analýza OS ke dni 22. ledna 2018

[^] Rameno A je porovnávací skupina pro všechny poměry rizik

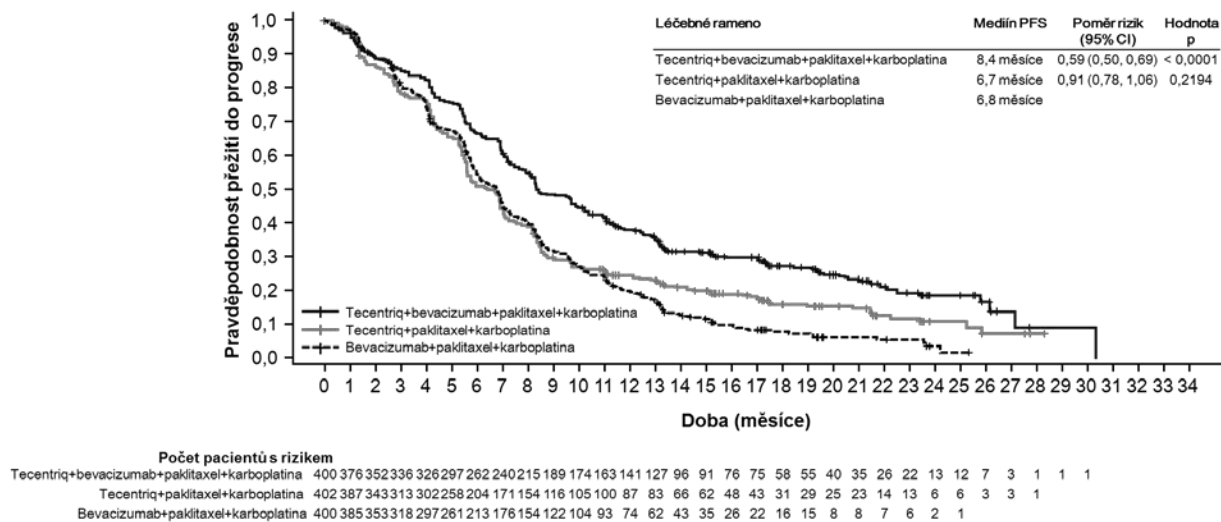
Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci ITT (IMpower150)



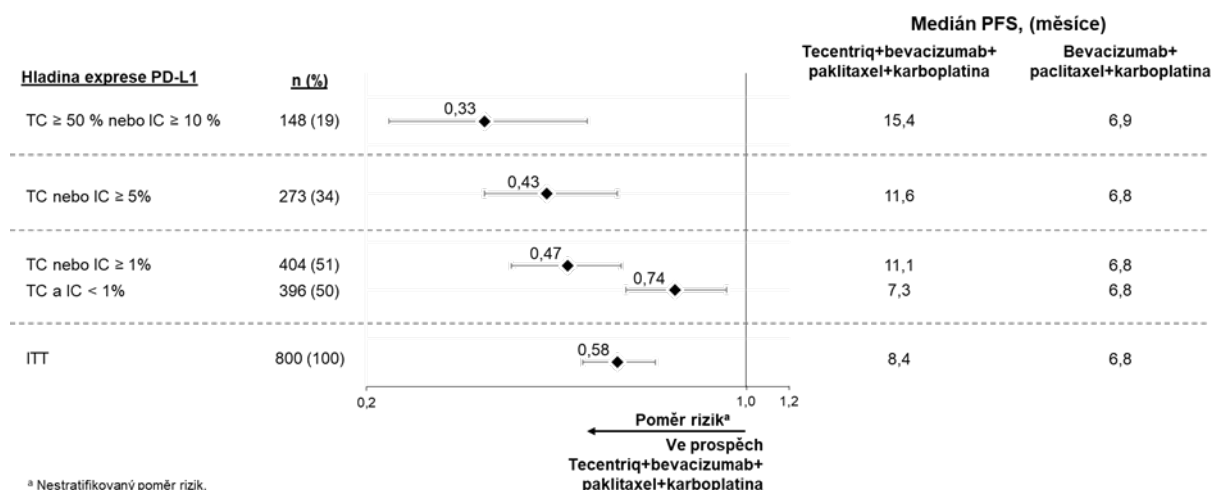
Obrázek 5: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Obrázek 6: Kaplan-Meierova křivka PFS v populaci ITT (IMpower150)



Obrázek 7: Forest plot přežití bez progresu podle exprese PD-L1 v populaci ITT, rameno B vs. rameno C (IMpower150)



Předem stanovené podskupinové analýzy z interim analýzy pro OS prokázaly zlepšení OS v ramenu B v porovnání s ramenem C, a to u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (poměr rizik [HR]: 0,54; 95% CI: 0,29; 1,03; medián OS nedosažen vs. 17,5 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,52; 95% CI: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs. 9,4 měsíce). Byla také prokázána zlepšení PFS u pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (HR: 0,55; 95% CI: 0,35; 0,87; medián PFS 10,0 vs. 6,1 měsíce) a jaterními metastázami (HR: 0,41; 95% CI: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 měsíce). Výsledky OS byly podobné u pacientů ve věku < 65 let, respektive u podskupin s pacienty ve věku ≥ 65 let. Údaje pro pacienty ve věku ≥ 75 let jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry. U žádné podskupinové analýzy nebylo plánované formální statistické testování.

IMpower130 (GO29537): randomizovaná studie fáze III atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie

Byla provedena otevřená, randomizovaná studie fáze III, GO29537 (IMpower130) ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou u pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez předchozí chemoterapie. Pacienti s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK museli absolvovat předchozí léčbu inhibitory tyrosinkinázy.

Stadium bylo určeno podle směrnic American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. vydání. Ze studie byli vyloučeni pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze, po očkování živou, oslabenou vakcínou během 28 dnů před randomizací, po podání imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací a s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS. Do studie nemohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě agonisty CD137 nebo imunoterapii checkpoint inhibitory (terapeutickými protilátkami proti PD-1 a PD-L1). Do studie ale mohli být zařazeni pacienti po předchozí léčbě protilátkami proti CTLA-4 za podmínky, že poslední dávku dostali alespoň 6 týdnů před randomizací a neměli v anamnéze žádné těžké (stupeň 3 a 4 podle NCI CTCAE) imunitně zprostředkované nežádoucí účinky léčby protilátkami proti CTLA-4. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po cyklu 1, a pak každých 9 týdnů. Byla provedena vyšetření vzorků nádorů ke stanovení exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) a tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a výsledky byly použity k určení podskupin podle exprese PD-L1 pro účely analýz uvedených níže.

Zařazení pacienti včetně pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 11. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, přítomnosti jaterních metastáz a exprese PD-L1 na TC a IC. Pacienti ve skupině s léčebným režimem B mohli být po progresi onemocnění převedeni na monoterapii atezolizumabem.

Tabulka 11: Intravenózní léčebné režimy (IMpower130)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Nab-paklitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatina (AUC 6) ^c	Nejlepší podpůrná péče nebo pemetrexed

^a Atezolizumab se podává do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Nab-paklitaxel se podává ve dnech 1, 8 a 15 každého cyklu

^c Nab-paklitaxel a karboplatina se podávají do absolvování 4 až 6 cyklů nebo progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci definovanou jako ITT-WT (n = 679) byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 18 až 86 let). Většina pacientů byli muži (59 %) a běloši (90 %). Celkem 14,7 % pacientů mělo výchozí jaterní metastázy a většina pacientů (90 %) byli kuřáci nebo bývalí kuřáci. Většina pacientů měla výchozí výkonnostní stav ECOG 1 (59 %) a expresi PD-L1 < 1 % (přibližně 52 %). Ze 107 pacientů v rameni B, kteří dosáhli po úvodní léčbě stabilního onemocnění, částečné nebo úplné odpovědi, byla 40 pacientům podána udržovací léčba pemetrexedem.

Primární analýza byla provedena se všemi pacienty kromě pacientů s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK (n = 679) definovanými jako populace ITT-WT. Pacienti měli medián doby sledování přežití 18,6 měsíce a měli lepší OS a PFS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s kontrolním ramenem. Tabulka 12 uvádí přehled klíčových výsledků. Obrázky 8 a 10 znázorňují Kaplan-Meierovy křivky pro OS, resp. PFS. Výzkumné výsledky pro OS a PFS podle exprese PD-L1 jsou shrnuty na obrázcích 9 a 11. Pacienti s jaterními metastázami neměli lepší PFS nebo OS při léčbě atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou ve srovnání s nab-paklitaxelem a karboplatinou (HR = 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47 pro PFS a HR = 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72 pro OS).

Celkem 59 % pacientů v ramenu s nab-paklitaxelem a karboplatinou dostalo po progresi onemocnění imunoterapii k léčbě karcinomu, která zahrnovala atezolizumab jako zkříženou léčbu (41 % všech pacientů), ve srovnání se 7,3 % pacientů v ramenu s atezolizumabem, nab-paklitaxelem a karboplatinou.

Ve výzkumné analýze s delším následným sledováním (medián: 24,1 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou nezměněn, s HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabulka 12: Přehled údajů účinnosti ze studie IMpower130 (v populaci ITT-WT) pro primární analýzu

Cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatina)	Rameno B (nab-paklitaxel + karboplatina)
Koprimární cílové parametry		
OS	n = 451	n = 228
Počet úmrtí (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
Hodnota p	0,033	
12měsíční OS (%)	63	56
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)	n = 451	n = 228
Počet příhod (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
Hodnota p	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	29 %	14 %
Ostatní cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocený ORR (RECIST v 1.1)[^]	n = 447	n = 226
Počet pacientů s potvrzenou odpovědí na léčbu (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Počet úplných odpovědí (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Počet částečných odpovědí (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Zkoušejícím hodnocená potvrzená DOR (RECIST v 1.1)[^]	n = 220	n = 72
Medián (měsíce)	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

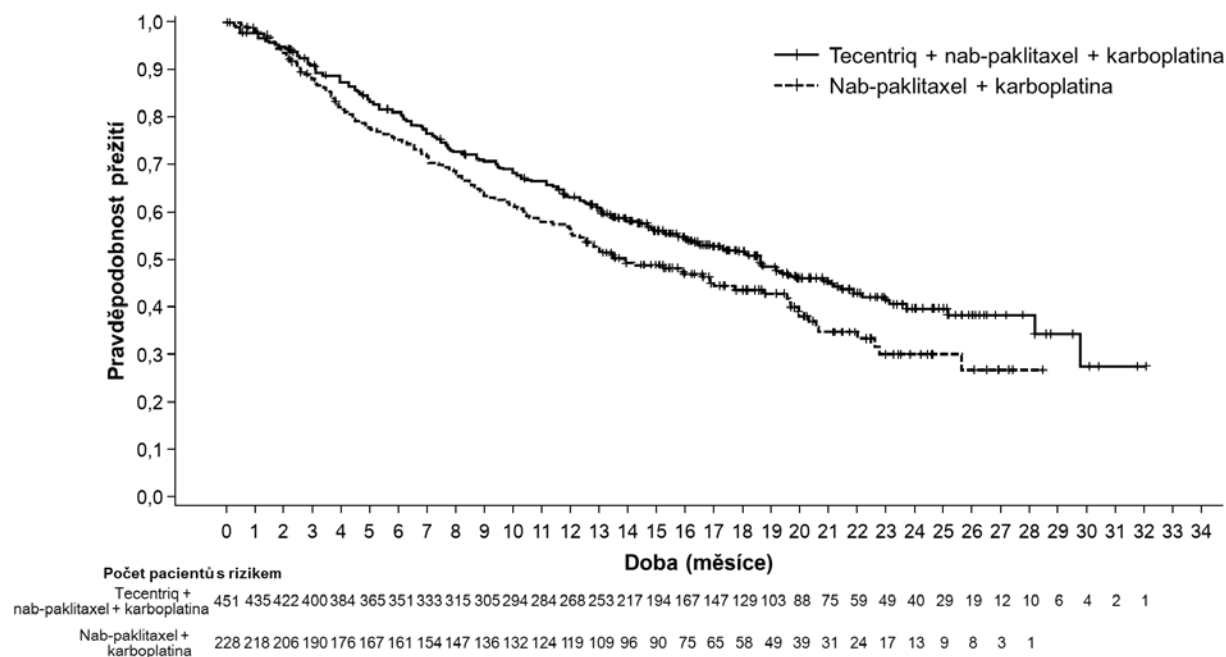
[‡] Stratifikace podle pohlaví a exprese PD-L1 na TC a IC

[^] Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

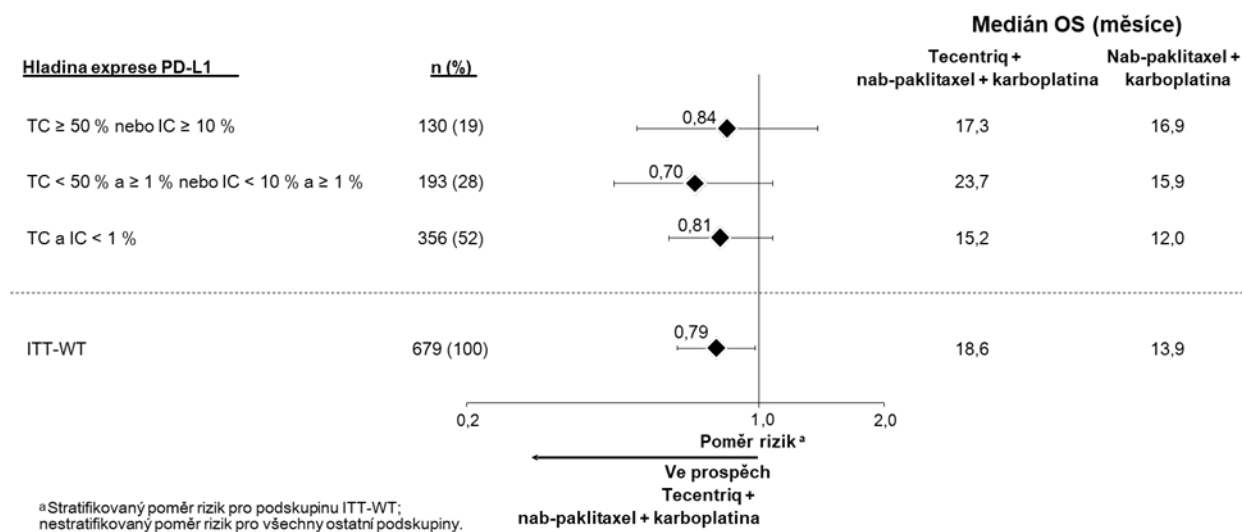
PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti;

ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití

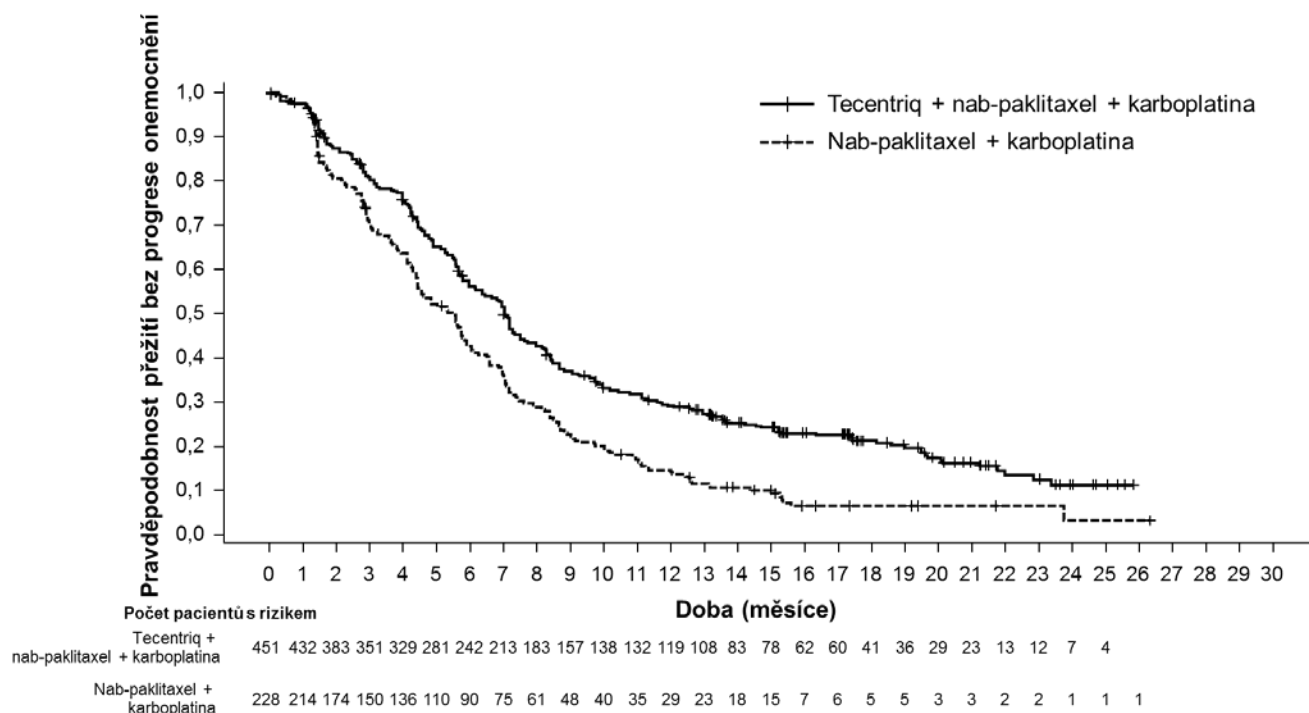
Obrázek 8: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (IMpower130)



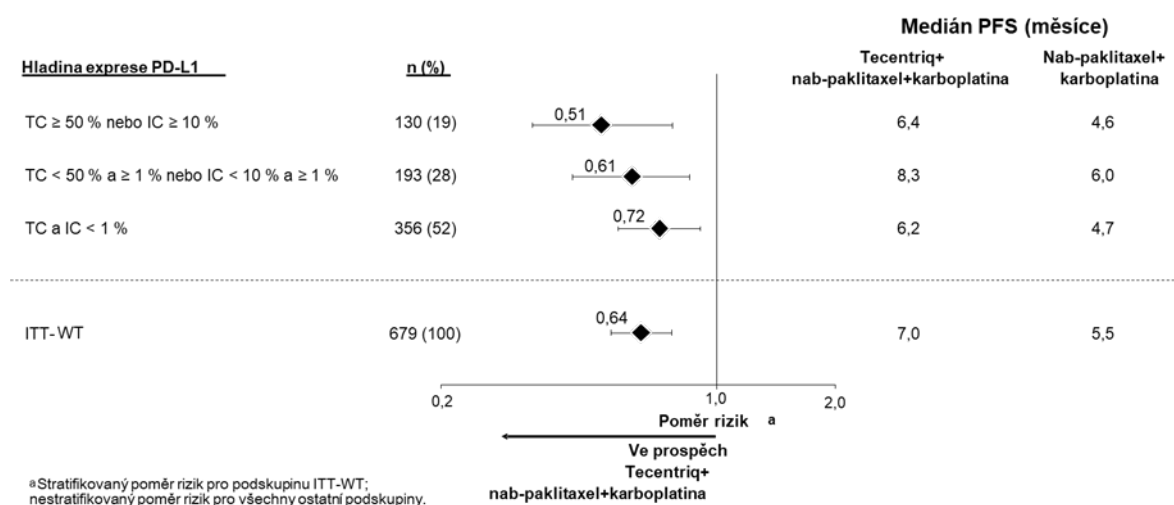
Obrázek 9: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 (IMpower130)



Obrázek 10: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (IMpower130)



Obrázek 11: Forest plot přežití bez progresce podle exprese PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Randomizovaná studie fáze III u pacientů s metastazujícím NSCLC nepředlčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III, IMpower110, ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu u pacientů s metastazujícím NSCLC bez předchozí chemoterapie. Pacienti měli expresi PD-L1 $\geq 1\%$ TC (barvení $\geq 1\%$ nádorových buněk) nebo $\geq 1\%$ IC (barvení tumor infiltrujících imunitních buněk pokrývajících $\geq 1\%$ plochy tumoru) hodnocenou testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Celkem 572 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene A s atezolizumabem nebo do ramene B s chemoterapií. Atezolizumab byl podáván intravenózní infuzí ve fixní dávce 1 200 mg každé 3 týdny do ztráty klinického přínosu podle hodnocení zkoušejícího lékaře nebo do nepřijatelné

toxicity. Chemoterapeutické režimy uvádí tabulka 13. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, výkonnostního stavu ECOG, histologie a exprese PD-L1 na TC a IC.

Tabulka 13: Intravenózní chemoterapeutické režimy (IMpower110)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři nebo šest 21denních cyklů)	Udržovací léčba (21denní cykly)
B (neskvamózní)	Cisplatina ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) NEBO karboplatina ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (skvamózní)	Cisplatina ^a (75 mg/m ²) + gemcitabin ^{a,c} (1 250 mg/m ²) NEBO karboplatina ^a (AUC 5) + gemcitabin ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Nejlepší podpůrná péče ^d

^a Cisplatina, karboplatina, pemetrexed a gemcitabin se podávají do absolvování 4 nebo 6 cyklů, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

^b Pemetrexed se podává v udržovacím režimu každých 21 dnů do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

^c Gemcitabin se podává ve dnech 1 a 8 každého cyklu.

^d Zkřížení z kontrolního ramene (platinová chemoterapie) do ramene s atezolizumabem (rameno A) nebylo povoleno.

Pacienti s autoimunitním onemocněním v anamnéze, po očkování živou atenuovanou vakcínou během 28 dnů před randomizací, podání systémových imunostimulačních přípravků během 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních přípravků během 2 týdnů před randomizací, s aktivními nebo neléčenými metastázami v CNS byli vyloučeni. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po dnu 1 cyklu 1, a pak každých 9 týdnů.

Demografická charakteristika a výchozí charakteristika onemocnění u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % TC nebo ≥ 1 % IC bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 554) byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 64,5 let (rozmezí: 30 až 87 let) a 70 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (84 %) a Asijci (14 %). Většina pacientů byli současní nebo bývalí kuřáci (87 %) a pacienti měli výchozí výkonnostní stav ECOG 0 (36 %) nebo 1 (64 %). Celkem 69 % pacientů mělo neskvamózní onemocnění a 31 % pacientů mělo skvamózní onemocnění. Demografická charakteristika a výchozí charakteristika onemocnění u pacientů s vysokou expresí PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC) bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 205) obecně reprezentovaly širší studijní populaci a byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. V době interim analýzy OS bylo u pacientů s vysokou expresí PD-L1 bez mutací EGFR a přestaveb ALK (n = 205) prokázáno statisticky významné zlepšení OS u pacientů randomizovaných do ramena A s atezolizumabem ve srovnání s chemoterapií (rameno B) (HR = 0,59; 95% CI = 0,40 – 0,89; medián OS = 20,2 měsíce vs. 13,1 měsíce; oboustranná hodnota p = 0,0106). Medián doby sledování přežití u pacientů s vysokou expresí PD-L1 byl 15,7 měsíce.

Ve výzkumné analýze OS s delší dobou sledování přežití (medián: 31,3 měsíce) u těchto pacientů se medián OS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s primární interim analýzou OS nezměnil (20,2 měsíce), zatímco v ramenu s chemoterapií byl 14,7 měsíce (HR = 0,76; 95% CI = 0,54 – 1,09). Klíčové výsledky výzkumné analýzy jsou uvedeny v tabulce 14. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a PFS u pacientů s vysokou expresí PD-L1 jsou uvedeny na obrázcích 12 a 13. Mortalita během prvních 2,5 měsíců byla vyšší v ramenu s atezolizumabem (16/107, 15 %) než v ramenu s chemoterapií (10/98, 10,2 %). Nebylo možné určit žádný konkrétní faktor nebo faktory související s předčasnými úmrtími.

Tabulka 14: Souhrn účinnosti u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC (IMpower110)

Cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab)	Rameno B (chemoterapie)
Primární cílový parametr		
Celkové přežití	n = 107	n = 98
Počet úmrtí (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,76 (0,54 – 1,09)	
12měsíční OS (%)	66,1	52,3
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1)	n = 107	n = 98
Počet příhod (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Medián trvání PFS (měsíce)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,59 (0,43 – 0,81)	
12měsíční PFS (%)	39,2	19,2
Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)	n = 107	n = 98
Počet respondérů (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Počet úplných odpovědí (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Počet částečných odpovědí (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Zkoušejícím hodnocené DOR (RECIST v. 1.1)	n = 43	n = 28
Medián (měsíce)	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

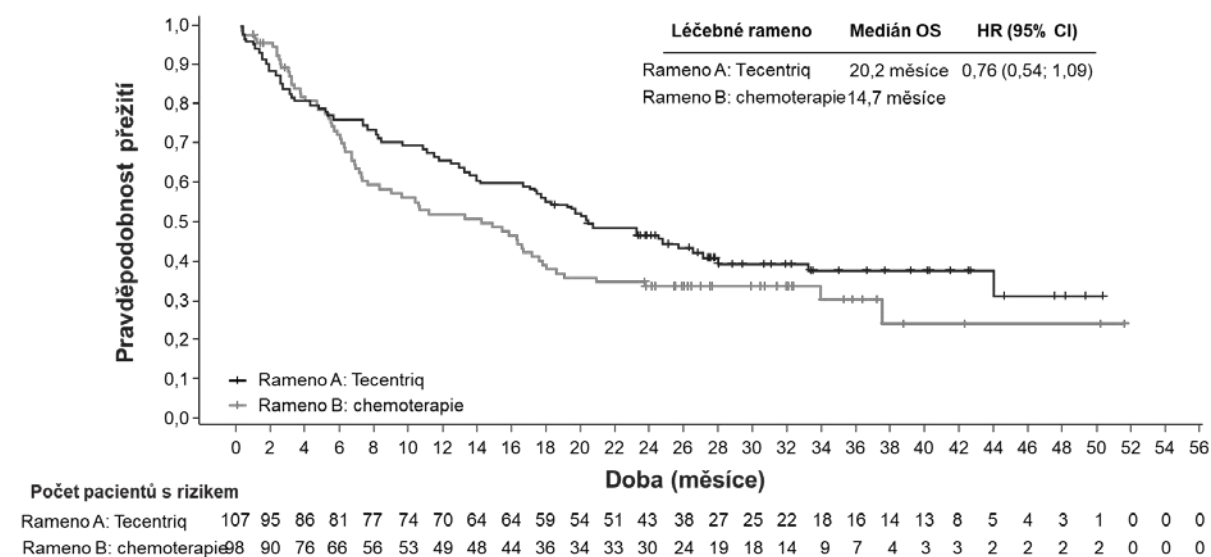
[‡] Stratifikace podle pohlaví a výkonnostního stavu ECOG (0 vs. 1).

PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1;

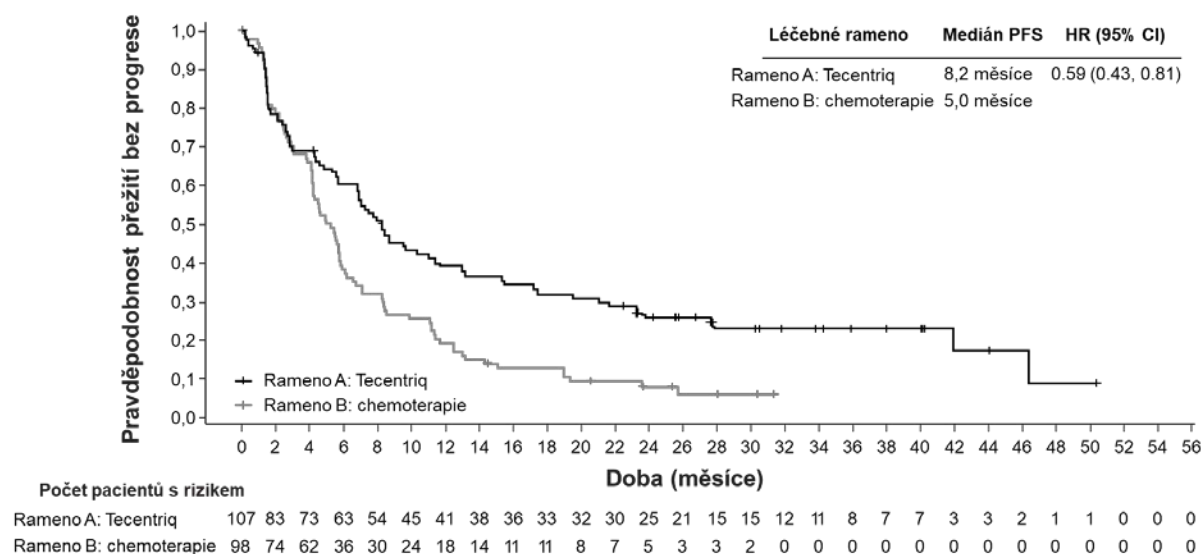
CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi;

OS = celkové přežití; NE = nelze odhadnout.

Obrázek 12. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ≥ 50 % TC nebo ≥ 10 % IC (IMpower110)



Obrázek 13. Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu u pacientů s vysokou expresí PD-L1 $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ IC (Impower110)



Pozorované zlepšení OS v ramenu s atezolizumabem ve srovnání s ramenem s chemoterapií bylo konzistentně prokázáno v obou podskupinách pacientů s vysokou expresí PD-L1 včetně pacientů s neskvamózním NSCLC (HR = 0,62; 95% CI = 0,40 – 0,96; medián OS = 20,2 vs. 10,5 měsíce) i pacientů se skvamózním NSCLC (HR = 0,56; 95% CI = 0,23 – 1,37; medián OS = není dosaženo vs. 15,3 měsíce). Údaje pro pacienty ve věku ≥ 75 let a pacienty, kteří nikdy nekouřili, jsou příliš omezené, a pro tyto podskupiny tak nelze učinit žádné závěry.

Studie IPSOS (MO29872): randomizovaná studie fáze III s pacienty bez předchozí léčby lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího NSCLC, kteří nejsou způsobilí k chemoterapii na bázi platiny

Byla provedena otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze III, MO29872 (IPSOS), k hodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu ve srovnání s chemoterapeutickým režimem s jednou látkou (vinorelbin nebo gemcitabin podle rozhodnutí zkoušejícího lékaře) u pacientů bez předchozí léčby s pokročilým nebo rekurentním (stadium IIIB [podle klasifikace AJCC 7. vydání] nevhodné k multimodální léčbě) nebo metastazujícím (stadium IV) NSCLC u pacientů, kteří nebyli způsobilí k chemoterapii na bázi platiny.

Pacienti, kteří nebyli způsobilí k chemoterapii na bázi platiny, jsou definováni pomocí následujících výběrových kritérií, která jsou součástí terapeutické indikace: pacienti ve věku > 80 let nebo s výkonnostním stavem ECOG = 3 nebo pacienti s výkonnostním stavem ECOG = 2 v kombinaci s relevantními komorbiditami nebo staršího věku (≥ 70 let) v kombinaci s relevantními komorbiditami. Relevantní komorbidity souvisejí se srdečními poruchami, poruchami nervového systému, psychiatrickými poruchami, cévními poruchami, renálními poruchami, poruchami metabolismu a výživy nebo plicními poruchami, které jsou kontraindikacemi léčby na bázi platiny podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Ze studie byli vyloučeni pacienti ve věku do 70 let s výkonnostním stavem ECOG = 0 nebo 1; pacienti s aktivními nebo neléčenými metastázami centrálního nervového systému; pacienti očkováni živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací; pacienti po užití systémových imunostimulačních nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků během 4 týdnů před randomizací. Ze studie byli vyloučeni i pacienti s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Pacienty bylo možné zařadit bez ohledu na status PD-L1.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k atezolizumabu (rameno A) nebo chemoterapii (rameno B). Atezolizumab byl podáván ve fixní dávce 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny.

Chemoterapeutické režimy uvádí tabulka 15. Léčba byla podávána do progresse onemocnění podle kritérií RECIST v. 1.1 nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle histologie (skvamózní/neskvamózní), exprese PD-L1 (PD-L1 hodnoceno imunohistochemicky pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 nebo IC3 vs. TC0/1/2 a IC0/1/2 vs. není známo) a mozkových metastáz (ano/ne).

Tabulka 15: Léčebné režimy (IPSOS)

Léčebný režim	
A	atezolizumab 1 200 mg intravenózní infuzí ve dnu 1 každého 21denního cyklu
B	vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² intravenózní infuzí nebo 60 – 80 mg/m ² perorálně ve dnech 1 a 8 každého 21denního cyklu nebo ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu nebo jednou týdně nebo gemcitabin: 1 000 – 1 250 mg/m ² intravenózní infuzí ve dnech 1 a 8 každého 21denního cyklu nebo ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu

Do studie bylo zařazeno celkem 453 pacientů (populace s léčebným úmyslem, ITT). Populaci tvořili převážně běloši (65,8 %) mužského pohlaví (72,4 %). Medián věku pacientů byl 75 let a 72,8 % pacientů bylo ve věku 70 let nebo starších. Podíl pacientů s výkonnostním stavem ECOG rovným 0 byl 1,5 %, rovným 1 byl 15 %, rovným 2 byl 75,9 % a rovným 4 byl 7,5 %. Celkově mělo 13,7 % pacientů onemocnění ve stadiu IIIB nevhodné k multimodální léčbě a 86,3 % mělo onemocnění ve stadiu IV. Při měření exprese PD-L1 na nádorových buňkách (TC) pomocí testu VENTANA PD-L1 (SP263) mělo 46,8 % pacientů expresi TC < 1 %, 28,7 % pacientů mělo expresi 1 – 49 % a 16,6 % pacientů mělo expresi ≥ 50 %; 7,9 % pacientů mělo neznámý status exprese PD-L1.

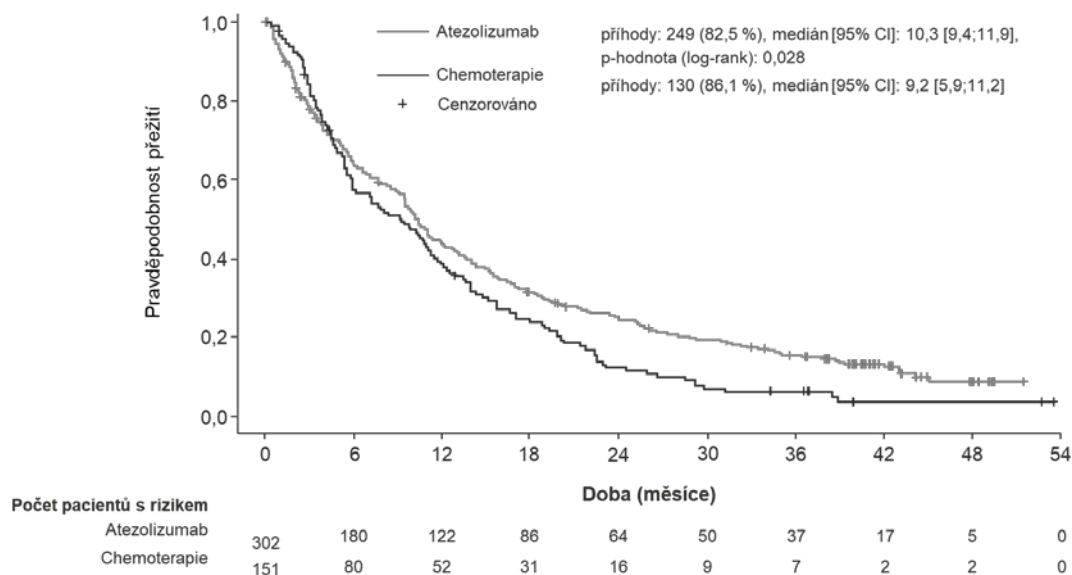
Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (OS). Medián následného sledování v době konečné analýzy OS byl 41,0 měsíce. Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 16 a na obrázku 14.

Tabulka 16: Přehled výsledků účinnosti pro pacienty s NSCLC nezpůsobilých k léčbě na bázi platiny (IPSOS)

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n = 302)	Chemoterapie (n = 151)
Primární cílový parametr		
OS		
Počet příhod (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Medián doby do příhody (měsíce) (95% CI)	10,3 (9,4 – 11,9)	9,2 (5,9 – 11,2)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI) [†]	0,78 (0,63 – 0,97)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	p = 0,0028	
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocená PFS (RECIST v. 1.1)		
Počet příhod (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Medián trvání PFS (měsíce) (95% CI)	4,2 (3,7 – 5,5)	4,0 (2,9 – 5,4)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI) [†]	0,87 (0,70 – 1,07)	
ORR (RECIST v. 1.1)		
Počet potvrzených respondérů (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST v. 1.1)		
Medián (měsíce) (95% CI)	14,0 (8,1 – 20,3)	7,8 (4,8 – 9,7)
CI – interval spolehlivosti; DOR – doba trvání odpovědi; ORR – míra objektivní odpovědi; OS – celkové přežití; PFS – doba do progresse; RECIST – Kritéria pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů v. 1.1.		

Cílový parametr účinnosti	Atezolizumab (n = 302)	Chemoterapie (n = 151)
† Odhadovaný poměr rizik a 95% CI na základě Coxova modelu s léčebnou skupinou jako kovariátou. Pro stratifikovanou analýzu byly jako stratifikační faktory přidány histologický podtyp, PD-L1 hodnoceno imunohistochemicky a mozkové metastázy (ano/ne).		

Obrázek 14. Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití u pacientů s NSCLC nezpůsobilých k léčbě na bázi platiny (IPSOS)



Léčba ve druhé linii NSCLC

Subkutánní léková forma

IMscin001 (BP40657): randomizovaná studie fáze Ib/III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií s platinou

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze Ib/III, BP40657 (IMScin001), která posuzovala farmakokinetiku, účinnost a bezpečnost subkutánního přípravku Tecentriq ve srovnání s intravenózním atezolizumabem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC bez předchozí expozice imuno-onkologické léčbě (CIT), u kterých selhala předchozí chemoterapie s platinou. Studie IMScin001 měla prokázat neinferioritu atezolizumabu měřenou jako sérová C_{trough} v cyklu 1 (před dávkou v cyklu 2) a modelově predikovanou AUC ode dne 0 do dne 21 v cyklu 1 pro subkutánní atezolizumab ve srovnání s intravenózním atezolizumabem (koprimární cílový parametr). Sekundární cílové parametry zahrnovaly účinnost [PFS, ORR, OS, DOR] a bezpečnost.

V části 2 (fáze III) bylo zařazeno celkem 371 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 buď k 1 875 mg subkutánního přípravku Tecentriq každé 3 týdny, nebo k 1 200 mg intravenózního atezolizumabu každé 3 týdny. Snížení dávky nebylo povoleno.

Byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo v anamnéze autoimunitní onemocnění; aktivní nebo na kortikosteroidech závislé metastázy v mozku; podání živých, atenuovaných vakcín v průběhu 4 týdnů před randomizací; podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před randomizací.

Medián věku byl 64 let (rozmezí: 27 až 85) a 69 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (67 %). Přibližně dvě třetiny pacientů (65 %) měly neskvamózní onemocnění, 5 % mělo známou mutaci EGFR, 2 % měla známé přeskupení ALK, 40 % bylo PD-L1 pozitivní (TC $\geq$ 1 % a/nebo IC $\geq$ 1 %), 16 % mělo výchozí neaktivní metastázy v CNS, 26 % mělo ECOG PS 0, 74 % mělo ECOG PS 1 a většina (70 %) pacientů byla současná nebo bývalí kuřáci. Jeden předchozí léčebný režim absolvovalo 80 % pacientů.

Medián sledování přežití v době primární analýzy byl 4,7 měsíce a výsledky pro OS nebyly zralé. V ramenu se subkutánním přípravkem Tecentriq došlo k 86 (35 %) úmrtím a v ramenu s intravenózním atezolizumabem došlo ke 37 (30 %) úmrtím. Devět měsíců po primární analýze byla provedena aktualizovaná post hoc analýza s mediánem sledování přežití 9,5 měsíce. Výsledky aktualizovaných analýz účinnosti jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Souhrn výsledků aktualizovaných analýz pro účinnost (IMscin001)

Cílový parametr účinnosti	Subkutánní přípravek Tecentriq	Intravenózní přípravek Tecentriq
Zkoušejícím lékařem hodnocená ORR (RECIST v 1.1)*	n = 245	n = 124
Počet potvrzených respondérů (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95% CI	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
Zkoušejícím lékařem hodnocená PFS (RECIST v 1.1)*	n = 247	n = 124
Počet příhod (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Počet příhod (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Medián (měsíce) (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1.

* popisné analýzy

Intravenózní léková forma

OAK (GO28915): randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena otevřená, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná studie fáze III OAK, která posuzovala účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu léčby režimy obsahujícími platinu nebo po jejím skončení k progresi. Z této studie byli vyloučeni pacienti s anamnézou autoimunitního onemocnění, aktivních nebo na kortikosteroidech závislých metastáz v mozku, podání živé, atenuované vakcíny v průběhu 28 dnů před zařazením, podání systémových imunostimulačních látek v průběhu 4 týdnů nebo systémových imunosupresivních léčivých přípravků v průběhu 2 týdnů před zařazením. Hodnocení nádoru byla v prvních 36 týdnech prováděna každých 6 týdnů a každých 9 týdnů poté. Vzorky nádoru byly prospektivně hodnoceny na expresi PD-L1 v nádorových buňkách (TC) a nádor infiltrujících imunitních buňkách (IC).

Bylo zařazeno celkem 1 225 pacientů, přičemž populace pro primární analýzu byla tvořena dle plánu analýzy prvními 850 randomizovanými pacienty. Randomizace byla stratifikována podle stavu exprese PD-L1 v IC, podle počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě atezolizumabem nebo docetaxelem.

Atezolizumab byl podáván jako fixní dávka 1 200 mg intravenózní infuzí každé 3 týdny. Nebyla povolena žádná redukce dávky. Pacienti byli léčeni do ztráty klinického benefitu posouzeného zkoušejícím lékařem. Docetaxel byl podáván v dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění. U všech léčených pacientů byl medián trvání léčby 2,1 měsíce v rameni s docetaxelem a 3,4 měsíce v rameni s atezolizumabem.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění v populaci pro primární analýzu byly dobře vyvážené mezi oběma léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 33 až 85) a 61 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli běloši (70 %). Přibližně tři čtvrtiny pacientů měly histologicky neskvamózní onemocnění (74 %), 10 % mělo známou EGFR mutaci, 0,2 % mělo známá přeskupení ALK, 10 % mělo mozkové metastázy při zahájení a většina pacientů byli současní nebo dřívější kuřáci (82 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (37 %) nebo 1 (63 %). Sedmdesát pět procent pacientů dostalo pouze jeden předchozí léčebný režim s platinou.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo OS. Klíčové výsledky této studie s mediánem sledování přežití 21 měsíců jsou shrnuty v tabulce 18. Kaplan-Meierovy křivky OS v populaci ITT jsou předloženy na obrázku 15. Obrázek 16 shrnuje výsledky OS v ITT a podskupinách podle PD-L1 a prokazuje přínos z hlediska OS u atezolizumabu ve všech podskupinách včetně těch s expresí PD-L1 < 1 % v TC a IC.

Tabulka 18: Souhrn účinnosti v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení)* (OAK)

Primární parametr účinnosti	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
Primární parametr účinnosti		
OS		
Počet úmrtí (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifikovaný [‡] poměr rizik (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-hodnota**	0,0003	
12měsíční OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18měsíční OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundární cílové parametry		
Zkoušejícím lékařem hodnocené PFS (RECIST v1.1)	n=425	n=425
Počet příhod (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifikovaný poměr rizik (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Zkoušejícím lékařem hodnocená ORR (RECIST v1.1)	n=425	n=425
Počet respondérů (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Zkoušejícím lékařem hodnocené DOR (RECIST v1.1)	n=58	n=57
Medián v měsících	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; NE = nelze odhadnout; ORR = míra objektivní odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; RECIST = Kritéria pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů v1.1.

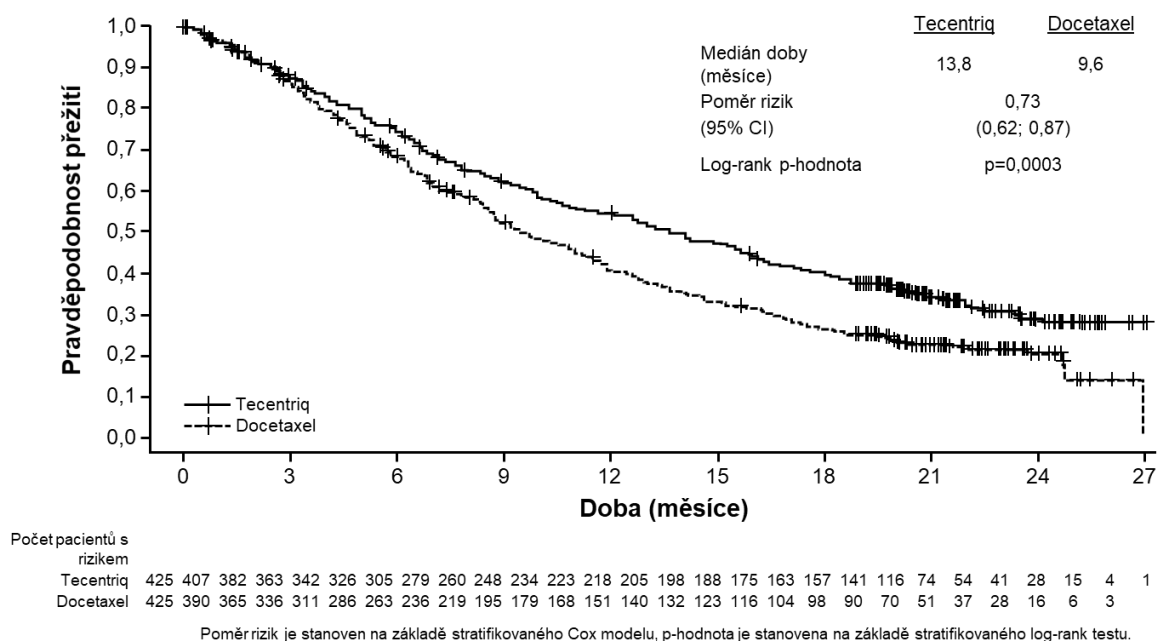
* Populace pro primární analýzu se skládá z prvních 850 randomizovaných pacientů.

[‡]Stratifikováno podle exprese PD-L1 v nádor infiltrujících imunitních buňkách, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a histologie

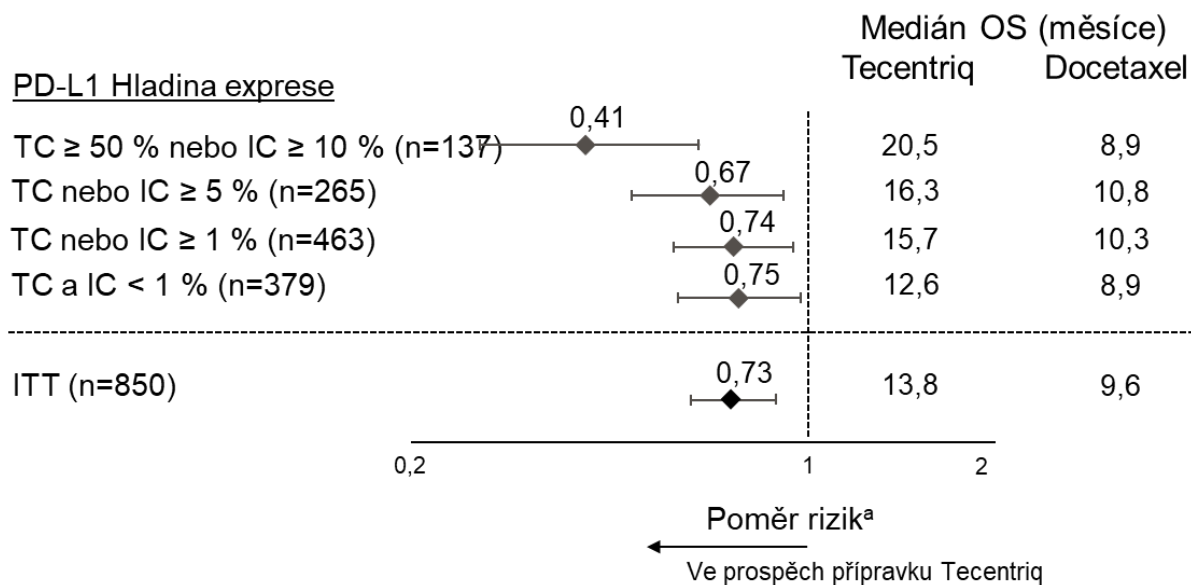
** Vychází ze stratifikovaného log-rank testu

*** Vychází z odhadů Kaplan-Meierovy křivky

Obrázek 15: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití v populaci pro primární analýzu (všichni zařazení) (OAK)



Obrázek 16: Forest plot celkového přežití podle exprese PD-L1 v populaci pro primární analýzu (OAK)



^a Stratifikovaný poměr rizik (HR) pro ITT a TC nebo IC ≥ 1 %. Nestratifikovaný HR pro ostatní podskupiny.

U atezolizumabu bylo ve srovnání s docetaxelem pozorováno zlepšení OS jak u pacientů s neskvamózním NSCLC (poměr rizik [HR] 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; medián OS 15,6 oproti 11,2 měsíců u atezolizumabu, respektive docetaxelu), tak u pacientů se skvamózním NSCLC (HR 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; medián OS 8,9 oproti 7,7 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Pozorované zlepšení OS bylo prokázáno konzistentně napříč podskupinami pacientů včetně těch s mozkovými metastázami při zařazení (HR 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; medián OS 20,1 oproti

11,9 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu) a pacientů, kteří nikdy nekouřili (HR 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; medián OS 16,3 oproti 12,6 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu). Avšak u pacientů s EGFR mutacemi nebylo zlepšení OS u atezolizumabu ve srovnání s docetaxelem prokázáno (HR 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; medián OS 10,5 oproti 16,2 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu).

U atezolizumabu bylo pozorováno prodloužení doby do zhoršení pacientem hlášené bolesti na hrudi měřenou pomocí EORTC QLQ-LC13 ve srovnání s docetaxelem (HR 0,71, 95% CI: 0,49; 1,05; medián nebyl dosažen ani v jednom ramenu). Doba do zhoršení dalších příznaků karcinomu plic (tj. kašle, dušnosti a bolesti v paži/rameni) měřená pomocí EORTC QLQ-LC13 byla u atezolizumabu a docetaxelu podobná. Tyto výsledky mají být interpretovány s vědomím, že se jedná o otevřenou studii.

POPLAR (GO28753): Randomizovaná studie fáze II u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC dříve léčených chemoterapií

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná klinická studie fáze II POPLAR u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u nichž došlo v průběhu nebo po léčbě režimem obsahujícím platinu k progresi bez ohledu na expresi PD-L1. Primárním výsledkem účinnosti bylo celkové přežití. Celkem 287 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k léčbě buď atezolizumabem (1 200 mg intravenózní infuzí jednou za 3 týdny do ztráty klinického benefitu) nebo docetaxelem (75 mg/m² intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění). Randomizace byla stratifikována podle míry exprese PD-L1 v IC, počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Aktualizovaná analýza s celkem pozorovanými 200 úmrtími a mediánem sledování přežití 22 měsíců ukázala medián OS 12,6 měsíců u pacientů léčených atezolizumabem oproti 9,7 měsíce u pacientů léčených docetaxelem (HR 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). ORR bylo 15,3 % oproti 14,7 % a medián DOR byl 18,6 měsíce oproti 7,2 měsíce u atezolizumabu, respektive docetaxelu.

Malobuněčný karcinom plic

Intravenózní léková forma

IMpower133 (GO30081): Randomizovaná studie fáze I/III u pacientů s extenzivním stadiem SCLC bez předchozí chemoterapie, v kombinaci s karboplatinou a etoposidem

Randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie IMpower133 fáze I/III byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem u pacientů s ES-SCLC bez předchozí chemoterapie.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo neléčenými metastázami CNS; po předchozím autoimunitním onemocnění; po očkování živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací; po podání systémových imunosupresivních přípravků během 1 týdne před randomizací. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 48 týdnů po 1. dnu 1. cyklu, a pak každých 9 týdnů. Pacienti splňující zadaná kritéria, kteří souhlasili s léčbou po progresi onemocnění, absolvovali hodnocení nádoru každých 6 týdnů do ukončení léčby.

Celkem bylo zařazeno 403 pacientů, kteří byli randomizováni (1 : 1) do skupin s léčebnými režimy popsány v tabulce 19. Randomizace byla stratifikována podle pohlaví, výkonnostního stavu ECOG a přítomnosti mozkových metastáz.

Tabulka 19: Intravenózní léčebné režimy (IMpower133)

Léčebný režim	Úvodní léčba (čtyři 21denní cykly)	Udržovací léčba (21denní cykly)
A	atezolizumab (1 200 mg) ^a + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	placebo + karboplatina (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab byl podáván do ztráty klinického přínosu podle úsudku zkoušejícího lékaře

^b Karboplatina a etoposid byly podávány do absolvování 4 cyklů nebo progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastalo dříve

^c Etoposid byl podáván ve dnech 1, 2 a 3 každého cyklu

Demografické charakteristiky a výchozí onemocnění pro studijní populaci byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 64 let (rozmezí: 26 až 90 let), 10 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (65 %), běloši (80 %) a 9 % mělo mozkové metastázy a většina pacientů byli kuřáci či bývalí kuřáci (97 %). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (35 %) nebo 1 (65 %).

Medián doby sledování přežití pacientů v době primární analýzy byl 13,9 měsíce. Bylo pozorováno statisticky signifikantní zlepšení OS u atezolizumabu v kombinaci s karboplatinou a etoposidem ve srovnání s kontrolním ramenem (HR 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medián OS 12,3 měsíce vs. 10,3 měsíce). Ve výzkumné závěrečné analýze OS s delším následným sledováním (medián: 22,9 měsíce) byl medián OS pro obě ramena ve srovnání s primární analýzou OS nezměněn. Přehled výsledků PFS, ORR a DOR z primární analýzy je společně s výsledky výzkumné závěrečné analýzy OS uveden v tabulce 20. Kaplan-Meierovy křivky OS a PFS jsou uvedeny na obrázcích 17 a 18. Existují pouze omezené údaje o pacientech s mozkovými metastázami, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Tabulka 20: Přehled údajů pro účinnost (IMpower133)

Klíčové cílové parametry účinnosti	Rameno A (atezolizumab + karboplatina + etoposid)	Rameno B (placebo + karboplatina + etoposid)
<i>Koprimární cílové parametry</i>		
<i>Analýza OS*</i>	n = 201	n = 202
Počet úmrtí (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
Hodnota p	0,0154***	
12měsíční OS (%)	51,9	39,0
<i>Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) **</i>	n = 201	n = 202
Počet příhod (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Hodnota p	0,0170	
6měsíční PFS (%)	30,9	22,4
12měsíční PFS (%)	12,6	5,4
<i>Ostatní cílové parametry</i>		
<i>Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)**^</i>	n = 201	n = 202
Počet respondérů (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Počet úplných odpovědí (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Počet částečných odpovědí (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>Zkoušejícím hodnocené DOR (RECIST v 1.1)**^</i>	n = 121	n = 130
Medián (měsíce)	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = přežití bez progresu; RECIST = kritéria Response Evaluation Criteria in Solid Tumours verze 1.1; CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití

[‡] Stratifikace podle pohlaví a výkonnostního stavu ECOG

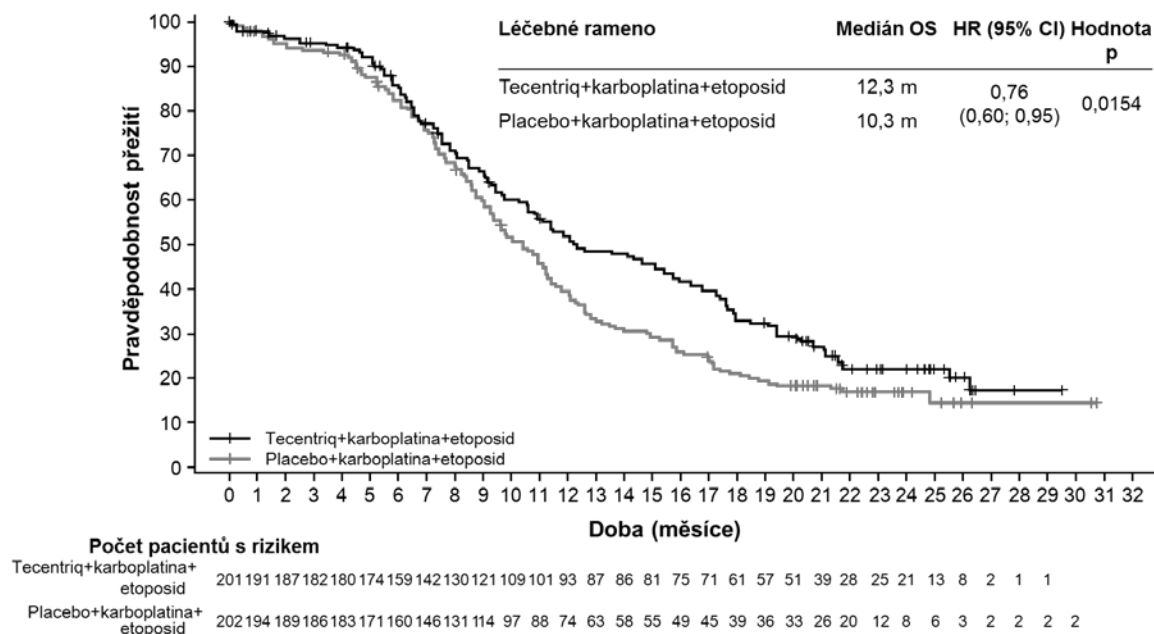
* Závěrečná výzkumná analýza OS ke dni 24. ledna 2019

** Analýzy PFS, ORR a DOR ke dni 24. dubna 2018

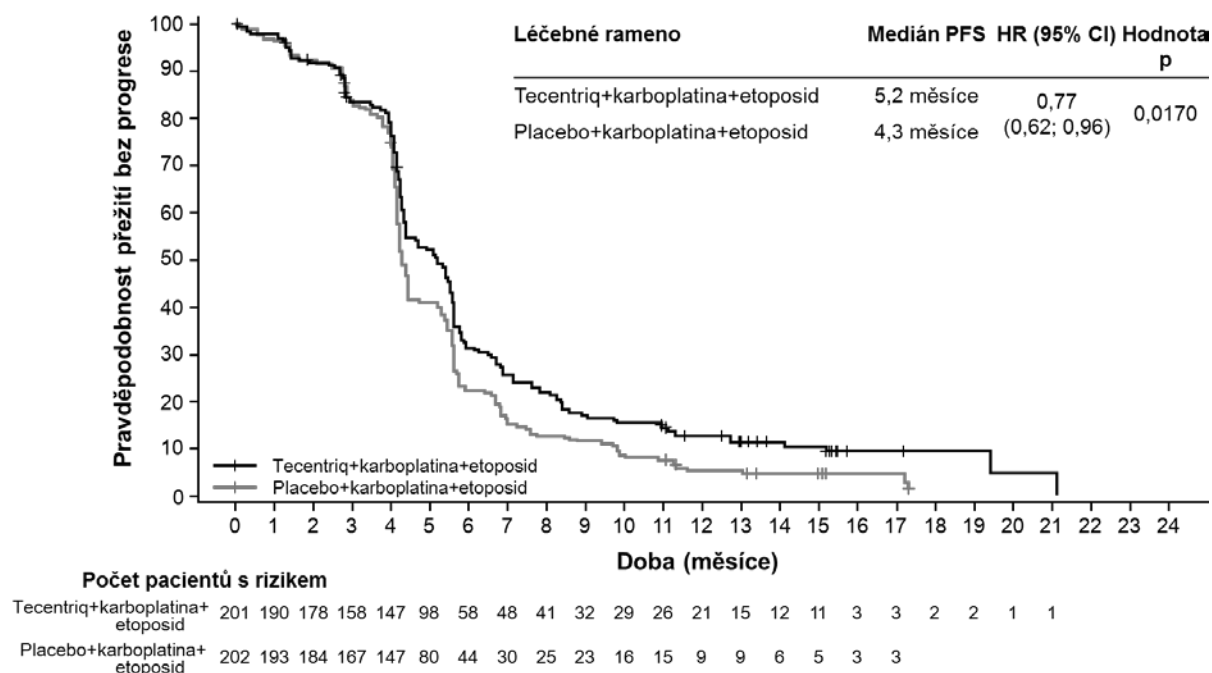
*** Pouze pro deskriptivní účely

^ Potvrzené ORR a DOR jsou výzkumné cílové parametry

Obrázek 17: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (IMpower133)



Obrázek 18: Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (IMpower133)



Triple negativní karcinom prsu

Intravenózní léková forma

IMpassion130 (WO29522): randomizovaná studie fáze III u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC bez předchozí chemoterapie metastazujícího onemocnění.

Dvojitě zaslepená, dvouramenná, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III IMpassion130 byla prováděna ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím TNBC bez předchozí chemoterapie k léčbě metastazujícího onemocnění. Pacienti museli splňovat kritéria pro monoterapii taxany (tj. absence rychlé klinické progresce, život

ohrožujících viscerálních metastáz nebo potřeby rychlé kontroly symptomů a/nebo onemocnění) a byli vyloučeni, pokud v posledních 12 měsících absolvovali předchozí chemoterapii v neoadjuvantním nebo adjuvantním režimu, prodělali autoimunitní onemocnění, byli očkováni živou, atenuovanou vakcínou během 4 týdnů před randomizací, užívali systémové imunostimulační přípravky během 4 týdnů před randomizací nebo systémové imunosupresivní přípravky během 2 týdnů před randomizací nebo měli neléčené, symptomatické nebo na kortikosteroidech závislé mozkové metastázy. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů (± 1 týden) během prvních 12 měsíců po dnu 1 cyklu 1, a pak každých 12 týdnů (± 1 týden).

Do studie byli zařazeni celkem 902 pacienti, kteří byli stratifikováni podle přítomnosti jaterních metastáz, předchozí léčby taxany a exprese PD-L1 v tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) (barvení PD-L1 v tumor infiltrujících imunitních buňkách pokrývajících < 1 % oblasti nádoru vs. ≥ 1 % oblasti nádoru) při vyšetření VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienti byli randomizováni do ramena s atezolizumabem v dávce 840 mg nebo placebem podávaným intravenózní infuzí ve dnech 1 a 15 každého 28denního cyklu v kombinaci s nab-paklitaxelem (100 mg/m^2) podávaným intravenózní infuzí ve dnech 1, 8 a 15 každého 28denního cyklu. Pacienti pokračovali v léčbě do radiografického průkazu progresu onemocnění podle kritérií RECIST v. 1.1 nebo nepřijatelné toxicity. V případě vysazení nab-paklitaxelu kvůli nepřijatelné toxicitě mohl pacient pokračovat v léčbě atezolizumabem. Medián počtu léčebných cyklů byl 7 pro atezolizumab a 6 pro nab-paklitaxel v každém léčebném ramenu.

Demografická a výchozí charakteristika onemocnění studijní populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Většina pacientů byly ženy (99,6 %), 67,5 % byli běloši a 17,8 % byli Asijci. Medián věku byl 55 let (rozmezí: 20 – 86). Výchozí výkonnostní stav ECOG byl 0 (58,4 %) nebo 1 (41,3 %). Na začátku studie mělo celkem 41 % zařazených pacientů expresi PD-L1 ≥ 1 %, 27 % pacientů mělo jaterní metastázy a 7 % pacientů asymptomatické mozkové metastázy. Přibližně polovina pacientů absolvovala (neo)adjuvantní léčbu taxany (51 %) nebo antracykliny (54 %). Demografická a výchozí charakteristika nádorového onemocnění u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % obecně reprezentovaly širší studijní populaci.

Koprimární cílové parametry účinnosti zahrnovaly zkoušejícím hodnocené přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT a u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % podle kritérií RECIST v. 1.1 a celkové přežití (OS) v populaci ITT a u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR) podle kritérií RECIST v. 1.1.

Výsledky studie IMpassion130 pro PFS, ORR a DOR u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % v době konečné analýzy PFS s mediánem sledování přežití 13 měsíců shrnuje tabulka 21 a Kaplan-Meierovy křivky PFS jsou uvedeny na obrázku 19. U pacientů s expresí PD-L1 < 1 % po přidání atezolizumabu k nab-paklitaxelu ke zlepšení PFS nedošlo (HR = 0,94; 95% CI = 0,78 – 1,13).

Konečná analýza OS byla provedena u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % s mediánem sledování 19,12 měsíce. Výsledky pro OS uvádí tabulka 21 a Kaplan-Meierovy křivky jsou uvedeny na obrázku 20. U pacientů s expresí PD-L1 < 1 % po přidání atezolizumabu k nab-paklitaxelu ke zlepšení OS nedošlo (HR = 1,02; 95% CI = 0,84 – 1,24).

Explorativní podskupinové analýzy byly provedeny u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % pro předchozí (neo)adjuvantní léčbu, mutaci BRCA 1/2 a výchozí asymptomatické mozkové metastázy.

U pacientů po předchozí (neo)adjuvantní léčbě (n = 242) byl poměr rizik pro primární (konečné) PFS 0,79 a poměr rizik pro konečné OS byl 0,77, kdežto u pacientů bez předchozí (neo)adjuvantní léčby (n = 127) byl poměr pro primární (konečné) PFS 0,44 a poměr rizik pro konečné OS byl 0,54.

Patogenní mutace BRCA 1/2 mělo 89 (15 %) ze 614 pacientů hodnocených ve studii IMpassion130. V podskupině PD-L1+ s mutací BRCA 1/2 dostávalo 19 pacientů atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem a 26 pacientů dostávalo placebo v kombinaci s nab-paklitaxelem. Na základě

explorativní analýzy a s ohledem na malou velikost vzorku lze usuzovat, že přítomnost mutace BRCA 1/2 nemá vliv na klinický přínos atezolizumabu a nab-paklitaxelu pro PFS.

U pacientů s výchozími asymptomatickými mozkovými metastázami nebyla účinnost prokázána, i když se jednalo o nízký počet léčených pacientů; medián PFS byl 2,2 měsíce v ramenu s atezolizumabem v kombinaci s nab-paklitaxelem (n = 15) a 5,6 měsíce v ramenu s placebem v kombinaci s nab-paklitaxelem (n = 11) (HR = 1,40; 95% CI = 0,57 – 3,44).

Tabulka 21: Souhrn účinnosti u pacientů s expresí PD-L1 $\geq$ 1% (IMpassion130)

Hlavní cílové parametry účinnosti	atezolizumab + nab-paklitaxel	placebo + nab-paklitaxel
Primární cílové parametry účinnosti	n = 185	n = 184
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) – primární analýza³		
Počet příhod (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,62 (0,49 – 0,78)	
Hodnota p ¹	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	29,1	16,4
Zkoušejícím hodnocené PFS (RECIST v 1.1) – aktualizovaná explorativní analýza⁴		
Počet příhod (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Medián trvání PFS (měsíce)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
Hodnota p ¹	< 0,0001	
12měsíční PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Počet úmrtí (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Medián doby do příhody (měsíce)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,67 (0,53 – 0,86)	
Sekundární a výzkumné cílové parametry		
Zkoušejícím hodnocená ORR (RECIST v 1.1)³	n = 185	n = 183
Počet pacientů s odpovědí (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Počet úplných odpovědí (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Počet částečných odpovědí (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Počet stabilních onemocnění	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
Zkoušejícím hodnocené DOR³	n = 109	n = 78
Medián (měsíce)	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Na základě stratifikovaného log-rank testu.

2. V souladu s předem stanovenou hierarchií analýz se formální testy k porovnání OS mezi léčebnými rameny u pacientů s expresí $\geq$ 1 % neprováděly.

3. Podle konečné analýzy PFS, ORR, DOR a první interim analýzy OS při uzavěrce klinických dat 17. dubna 2018.

4. Podle explorativní analýzy PFS při uzavěrce klinických dat 2. ledna 2019.

5. Podle konečné analýzy OS při uzavěrce klinických dat 14. dubna 2020.

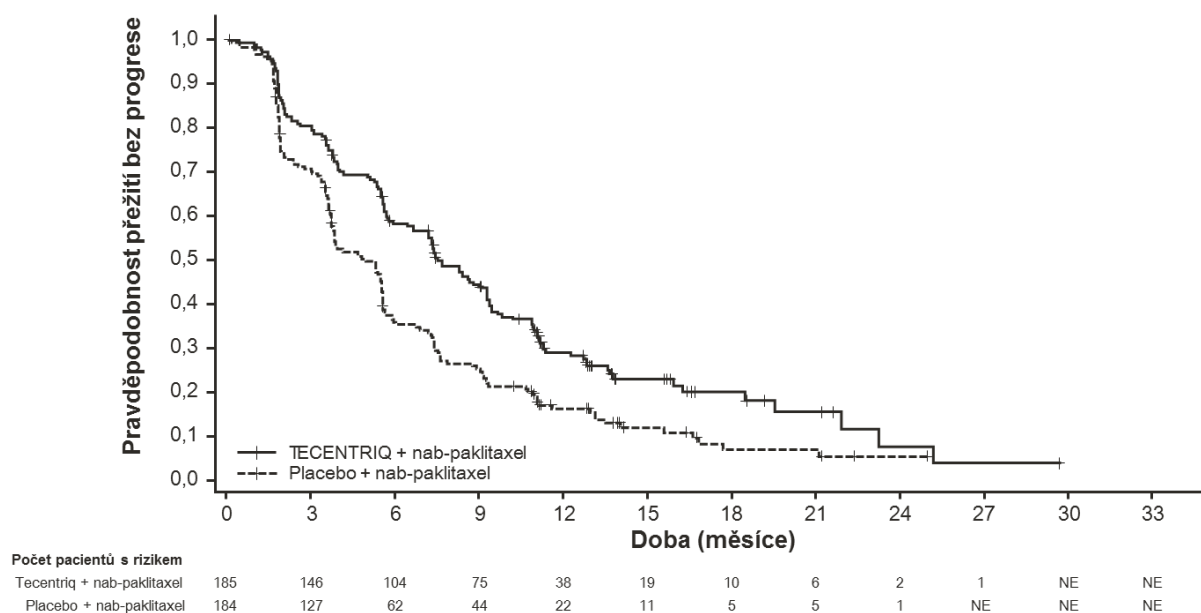
[‡] Stratifikace podle přítomnosti jaterních metastáz a předchozí léčby taxany.

PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1;

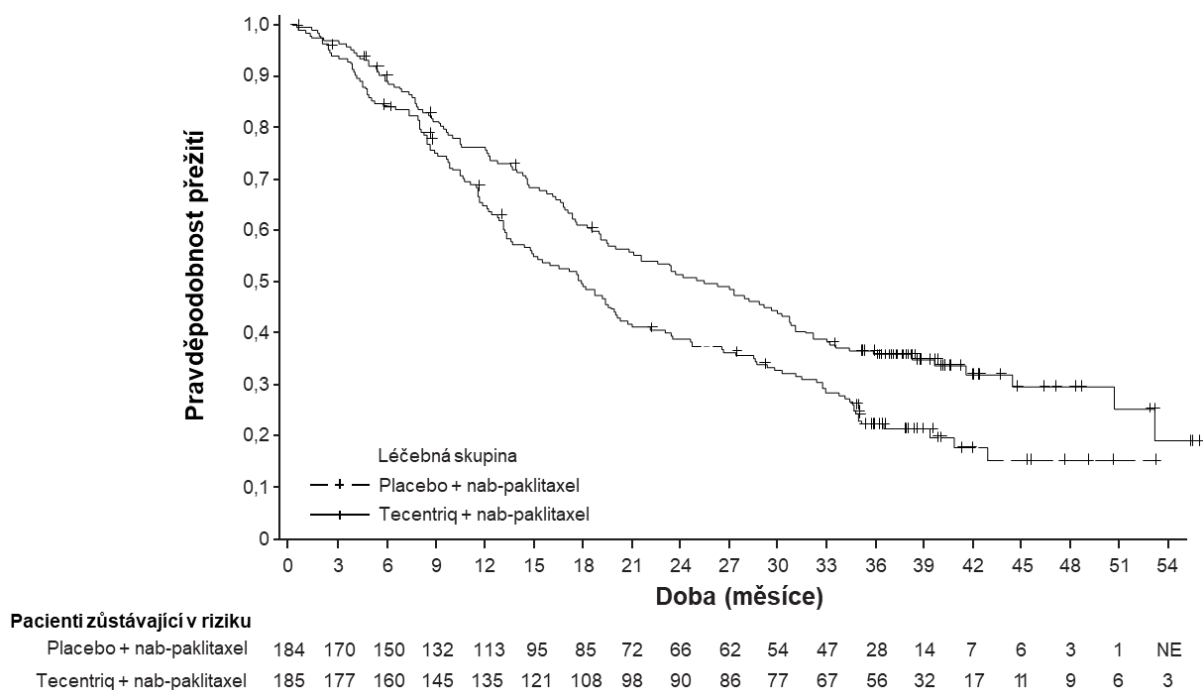
CI = interval spolehlivosti; ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi;

OS = celkové přežití, NE = nelze odhadnout.

Obrázek 19. Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Obrázek 20: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Doba do zhoršení (trvalý pokles o ≥ 10 bodů oproti výchozímu skóre) celkového zdravotního stavu/kvality života související se zdravím hlášené pacientem pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 byla v jednotlivých léčebných skupinách podobná; to znamená, že všichni pacienti si zachovali výchozí kvalitu života související se zdravím srovnatelně dlouho.

Hepatocelulární karcinom

Intravenózní léková forma

IMbrave150 (YO40245): randomizovaná studie fáze III u pacientů s neresekovatelným HCC, kteří dříve neužívali systémovou léčbu, v kombinaci s bevacizumabem

Randomizovaná, multicentrická, mezinárodní, otevřená studie fáze III IMbrave150 byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím a/nebo neresekovatelným HCC bez předchozí systémové léčby. Celkem bylo zařazeno 501 pacientů, kteří byli randomizováni (2:1) do skupiny s atezolizumabem (1200 mg) a bevacizumabem v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti podanými intravenózní infuzí každé 3 týdny, nebo do skupiny se sorafenibem v dávce 400 mg podaným perorálně dvakrát denně. Randomizace byla stratifikována podle geografického regionu, makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření, vstupní hodnoty α -fetoproteinu (AFP) a výkonnostního stavu ECOG. Pacientům v obou ramenech byla podávána léčba až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti mohli ukončit léčbu atezolizumabem nebo bevacizumabem (např. z důvodu nežádoucích účinků) a pokračovat v monoterapii až do ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity spojené s tímto jedním přípravkem.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti, jejichž onemocnění nebylo možné léčit chirurgicky anebo lokoregionálně nebo u nichž po této léčbě došlo k progresi, měli třídu A podle Childa a Pugh, ECOG 0/1 a dříve nedostávali systémovou léčbu. Krvácení (včetně fatálních příhod) je známým nežádoucím účinkem bevacizumabu a krvácení do horní části trávicího traktu je častou a život ohrožující komplikací u pacientů s HCC. U pacientů proto bylo vyžadováno vyšetření na přítomnost varixů během 6 měsíců před léčbou a pacienti s krvácením z varixů během 6 měsíců před léčbou, s neléčenými varixy nebo neúplně léčenými varixy s krvácením nebo vysokým rizikem krvácením byli vyloučeni. Pacienti s aktivní hepatitidou B museli mít během 28 dní před zahájením studijní léčby HBV DNA < 500 IU/ml a minimálně 14 dní před vstupem do studie a po celou její dobu užívat standardní anti-HBV léčbu.

Pacienti byli také vyloučeni, pokud měli středně těžký nebo těžký ascites; jaterní encefalopatii v anamnéze; známý fibrolamelární HCC; sarkomatoidní HCC, kombinaci cholangiokarcinomu a HCC; aktivní souběžnou infekci HBV a HCV; autoimunitní onemocnění v anamnéze; dostali během 4 týdnů před randomizací živou atenuovanou vakcínu; užívali během 4 týdnů před randomizací systémovou imunostimulační léčbu nebo během 2 týdnů před randomizací systémovou imunosupresivní léčbu; s neléčenými nebo na kortikosteroidech závislé mozkové metastázy. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů během prvních 54 týdnů po 1. dnu 1. cyklu a poté každých 9 týdnů.

Demografické a výchozí charakteristiky onemocnění studijní populace byly dobře vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián věku byl 65 let (rozmezí: 26 až 88 let) a 83 % pacientů byli muži. Většina pacientů byli Asijci (57 %) a běloši (35 %). 40 % bylo z Asie (mimo Japonsko) a 60 % ze zbývajících částí světa. Přibližně 75 % pacientů doprovázela makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření a 37 % mělo vstupní hodnotu AFP ≥ 400 ng/ml. Vstupní výkonnostní stav ECOG byl 0 (u 62 %) nebo 1 (u 38 %). Primárními rizikovými faktory pro rozvoj HCC byly u 48 % pacientů infekce virem hepatitidy B, u 22 % pacientů infekce virem hepatitidy C a u 31 % pacientů nevirové onemocnění. HCC byl dle Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikován u 82 % pacientů jako stadium C, u 16 % pacientů jako stadium B a u 3 % pacientů jako stadium A.

Koprímární cílové parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) posouzené nezávisle podle kritérií RECIST v1.1. Medián přežití pacientů v době primární analýzy byl 8,6 měsíce. Údaje prokázaly statisticky významné zlepšení OS a PFS nezávisle hodnocené podle kritérií RECIST v1.1 pro atezolizumab + bevacizumab v porovnání se sorafenibem. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno i pro míru objektivní odpovědi (ORR) posouzené nezávisle podle kritérií RECIST v1.1 a modifikovaných kritérií RECIST pro HCC (mRECIST). Přehled hlavních výsledků účinnosti z primární analýzy je uveden v tabulce 22.

Byla provedena aktualizovaná deskriptivní analýza účinnosti s mediánem přežití 15,6 měsíce. Medián OS byl 19,2 měsíce (95% CI: 17,0; 23,7) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem oproti 13,4 měsíce (95% CI: 11,4; 16,9) v ramenu se sorafenibem s HR 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Medián PFS dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 byl 6,9 měsíce (95% CI: 5,8; 8,6) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem oproti 4,3 měsíce (95% CI: 4,0; 5,6) v ramenu se sorafenibem s HR 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

ORR dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 byl 29,8 % (95% CI: 24,8; 35,0) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem a 11,3 % (95% CI: 6,9; 17,3) v ramenu se sorafenibem. Medián doby trvání odpovědi (DOR) dle hodnocení IRF podle kritérií RECIST v1.1 u potvrzených respondérů byl 18,1 měsíce (95% CI: 14,6; NE) v ramenu s atezolizumabem + bevacizumabem ve srovnání s 14,9 měsíce (95% CI: 4,9; 17,0) v ramenu se sorafenibem.

Na obrázcích 21 a 22 jsou uvedeny Kaplan-Meierovy křivky OS (aktualizovaná analýza) a PFS (primární analýza).

Tabulka 22: Souhrn účinnosti (primární analýza IMbrave150)

Hlavní cílové parametry účinnosti	atezolizumab + bevacizumab	sorafenib
OS	n=336	n=165
Počet úmrtí (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Medián času do příhody (měsíce)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4; NE)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
Hodnota p ¹	0,0006	
6měsíční OS (%)	84,8 %	72,3 %
PFS dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=336	n=165
Počet příhod (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Medián délky PFS (měsíce)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifikovaný poměr rizik [‡] (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
Hodnota p ¹	<0,0001	
6měsíční PFS	54,5 %	37,2 %
ORR dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=326	n=159
Počet potvrzených respondérů (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
Hodnota p ²	<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	18 (5,5 %)	0
Počet částečných odpovědí (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
DOR dle hodnocení IRF, RECIST 1.1	n=89	n=19
Medián v měsících	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,7, NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
ORR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=325	n=158
Počet potvrzených respondérů (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4, 19,6)
Hodnota p ²	<0,0001	
Počet úplných odpovědí (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Počet částečných odpovědí (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Počet stabilních onemocnění (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
DOR dle hodnocení IRF, HCC mRECIST	n=108	n=21
Medián v měsících	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,9; NE)
Rozmezí (měsíce)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

[‡] Stratifikováno podle zeměpisné oblasti (Asie mimo Japonsko vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze a/nebo extrahepatálního šíření (přítomnost vs. nepřítomnost) a výchozí hladiny AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml)

1. Na základě dvoustranného stratifikovaného log-rank testu

2. Nominální hodnoty p na základě oboustranného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

+ Označuje cenzorovanou hodnotu

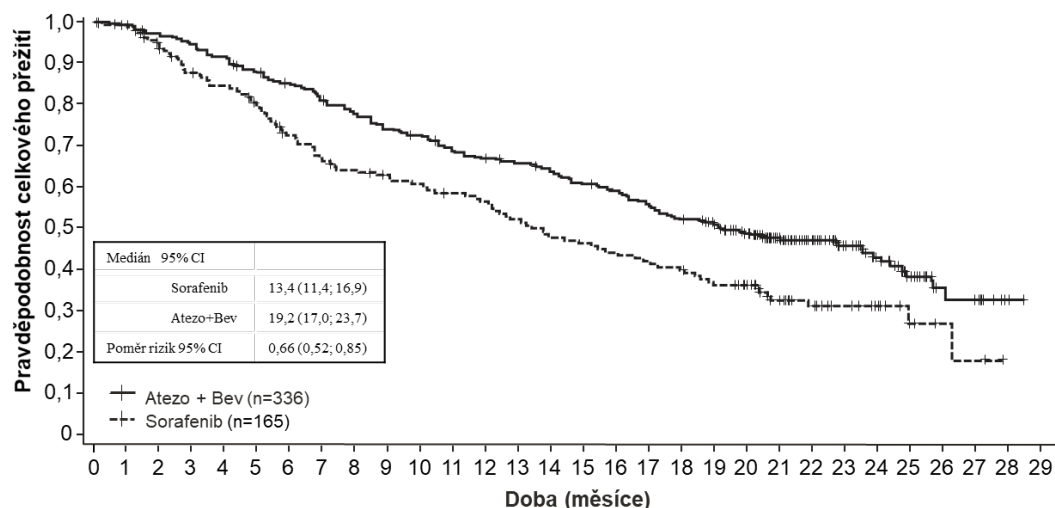
PFS = přežití bez progresu; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1,1; HCC

mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ; CI = interval spolehlivosti;

ORR = míra objektivní odpovědi; DOR = doba trvání odpovědi; OS = celkové přežití; NE = nelze

odhadnout

Obrázek 21: Kaplan-Meierova křivka OS v populaci ITT (aktualizovaná analýza IMbrave150)

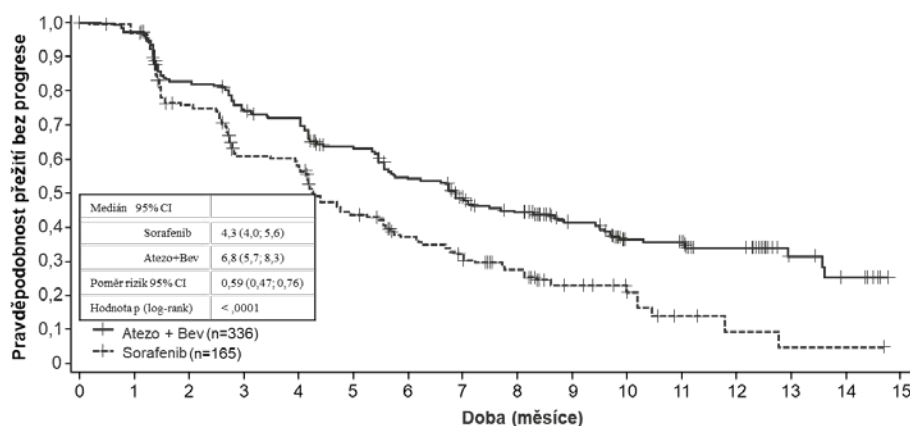


Počet pacientů s rizikem

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

Poměr rizik byl stanoven stratifikovanou analýzou. Stratifikačními faktory byly geografický region (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovasculární invaze a/nebo extrahepatální šíření (přítomnost vs. nepřítomnost) a hladina AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml) při vstupní návštěvě podle IxRS.

Obrázek 22: Kaplan-Meierova křivka IRF-PFS dle kritérií RECIST v1.1 v populaci ITT (primární analýza IMbrave150)



Počet pacientů s rizikem

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

Poměr rizik a hodnota p byly stanoveny stratifikovanou analýzou. Stratifikačními faktory byly geografický region (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovasculární invaze a/nebo extrahepatické šíření (přítomnost vs. nepřítomnost) a hladina AFP (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml) při vstupní návštěvě podle IxRS.

Účinnost u starších pacientů

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v účinnosti u pacientů ve věku ≥ 65 let a mladších pacientů, kteří byli léčeni atezolizumabem v monoterapii. Ve studii IMpower150 byl věk ≥ 65 let spojován se sníženým účinkem atezolizumabu u pacientů léčených atezolizumabem v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem.

Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let ze studií IMpower150, IMpower133, IMpower110 a IMscin001 jsou příliš omezené, aby bylo možné o této populaci vyvodit závěry.

Pediatrická populace

Intravenózní léková forma

Byla provedena multicentrická otevřená studie časně fáze u pediatrických (< 18 let, n = 69) a mladých dospělých (18 až 30 let, n = 18) pacientů s relabujícími nebo progredujícími solidními nádory a s Hodgkinovým nebo non-Hodgkinovým lymfomem ke zhodnocení bezpečnosti a farmakokinetiky atezolizumabu. Pacienti dostávali atezolizumab v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný intravenózně každé 3 týdny (viz bod 5.2).

Subkutánní léková forma

Nebyly provedeny žádné speciální studie přípravku Tecentriq injekční roztok u pediatrických pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Predikované hodnoty modelové expozice atezolizumabu po podání 1 875 mg subkutánního přípravku Tecentriq každé 3 týdny a intravenózního atezolizumabu (1 200 mg každé 3 týdny) ve studii IMscin001 jsou uvedeny v tabulce 23.

Přípravek Tecentriq injekční roztok měl neinferiorní C_{trough} atezolizumabu v cyklu 1 (tj. před dávkou v cyklu 2) ve srovnání s intravenózním atezolizumabem a geometrický průměr (geometric mean ratio, GMR) byl 1,05 (90% CI = 0,88 – 1,24).

GMR pro predikovanou hodnotu modelové AUC ode dne 0 do dne 21 (AUC_{0-21d}) pro cyklus 1 byl 0,87 (90% CI = 0,83 – 0,92).

Maximální systémový akumulací poměr po podání 1 875 mg přípravku Tecentriq injekční roztok každé 3 týdny je 2,2.

Predikované hodnoty C_{trough} a AUC v ustáleném stavu byly srovnatelné pro přípravek Tecentriq injekční roztok a intravenózní atezolizumab (viz tabulka 23). Farmakokinetická analýza ukazuje, že ustáleného stavu je dosaženo po 6 až 9 týdnech podávání více dávek.

Tabulka 23: Predikované hodnoty modelové expozice (geometrický průměr s 5.–95. percentilem) atezolizumabu po subkutánním nebo intravenózním podání atezolizumabu

Parametr	Subkutánní přípravek Tecentriq	Intravenózní atezolizumab
C_{trough} v ustáleném stavu ^a (µg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC v ustáleném stavu ^a (µg/ml•den)	6 163 (2 561 – 11 340)	6 107 (3 890 – 9 334)

^a Predikovaná hodnota modelové expozice na základě populační farmakokinetické analýzy

Absorpce

Přípravek Tecentriq injekční roztok se podává subkutánní injekcí.

Podle populační farmakokinetické analýzy údajů cyklu 1 z randomizované části studie IMscin001 byla absolutní biologická dostupnost 61 % a rychlost absorpce (absorpční konstanta k_a) podle kinetiky 1. řádu je 0,37 (1/den).

Geometrický průměr maximální koncentrace atezolizumabu v séru (C_{max}) byl 189 µg/ml a medián doby do maximální koncentrace v séru (T_{max}) byl 4,5 dne.

Distribuce

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že u typického pacienta je distribuční objem centrálního kompartmentu 3,28 litru a objem v rovnovážném stavu je 6,91 litru.

Biotransformace

Metabolismus atezolizumabu nebyl přímo studován. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Analýza populační farmakokinetiky ukazuje, že clearance atezolizumabu je 0,200 l/den a typický terminální eliminační poločas je 27 dní.

Zvláštní populace

Podle populační PK analýzy a analýzy expozice-odpověď neměly věk (21-89 let), region nebo etnická příslušnost, porucha funkce ledvin, lehká porucha funkce jater, stupeň exprese PD-L1 nebo výkonnostní stav ECOG žádný účinek na farmakokinetiku atezolizumabu. Tělesná hmotnost, pohlaví, pozitivita ADA, hladiny albuminu a nádorová nálož mají statisticky významný, ale nikoliv klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku atezolizumabu. Nedoporučují se žádné úpravy dávky.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u starších pacientů. Účinek věku na farmakokinetiku atezolizumabu byl posuzován v analýze populační farmakokinetiky. Na základě analýzy pacientů ve věkovém rozmezí 21 – 89 let (n = 472) s mediánem věku 62 let nebylo zjištěno, že by věk byl významnou proměnnou ovlivňující farmakokinetiku intravenózního atezolizumabu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice atezolizumabu mezi pacienty < 65 let (n = 274), pacienty mezi 65–75 lety (n = 152) a pacienty >75 let (n = 46) (viz bod 4.2).

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice subkutánního atezolizumabu u pacientů ve věku < 65 let (n = 138), pacientů ve věku 65 – 75 let (n = 89) a pacientů ve věku > 75 let (n = 19).

Pediatrická populace

Farmakokinetické výsledky jedné multicentrické otevřené studie časně fáze s pediatrickými (< 18 let, n = 69) a mladými dospělými (18 až 30 let, n = 18) pacienty prokázaly, že clearance a distribuční objem intravenózního atezolizumabu jsou srovnatelné pro pediatrické pacienty užívající intravenózní atezolizumab v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti a mladé dospělé pacienty užívající intravenózní atezolizumab v dávce 1 200 mg každé 3 týdny po normalizaci podle tělesné hmotnosti vzhledem k nižší expozici při nižší tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů. Tyto rozdíly nesouvisely se snížením koncentrací atezolizumabu pod cílovou terapeutickou expozici. Údaje pro děti < 2 let jsou omezené, a proto nelze dospět k žádným konečným závěrům.

Nebyly provedeny žádné speciální studie přípravku Tecentriq injekční roztok u pediatrických pacientů.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou renálních funkcí. V analýze populační farmakokinetiky nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v clearance intravenózního atezolizumabu u pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 60 až 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) nebo středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) poruchou funkce ledvin srovnání s pacienty s normální (eGFR vyšší než nebo rovnající se 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) funkcí ledvin. Pouze několik pacientů mělo těžkou poruchu funkce ledvin

(eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

Nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly v clearance subkutánního atezolizumabu u pacientů s lehkou (eGFR 60 až 89 ml/min/1,73 m²; n = 111) nebo středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty s normálními (eGFR vyšší než nebo rovnající se 90 ml/min/1,73 m²; n = 103) renálními funkcemi.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné speciální studie s atezolizumabem u pacientů s poruchou funkce jater. V analýze populační farmakokinetiky nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v clearance intravenózně nebo subkutánně podávaného atezolizumabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN nebo bilirubin > 1,0 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST) v porovnání s pacienty s normálními jaterními funkcemi (bilirubin a AST ≤ ULN). Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoliv hodnota AST). Porucha funkce jater byla definovaná podle kritérií jaterní dysfunkce National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (viz bod 4.2). Vliv těžké poruchy funkce jater (bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST) na farmakokinetiku atezolizumabu není znám.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity stanovující kancerogenní potenciál atezolizumabu.

Mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie mutagenity stanovující mutagenní potenciál atezolizumabu. Neočekává se však, že monoklonální protilátky alterují DNA nebo chromosomy.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility s atezolizumabem; avšak do studie chronické toxicity bylo zařazeno posouzení samčích a samičích reprodukčních orgánů makaků jávských. Podávání intravenózního atezolizumabu opičím samicím jednou týdně v odhadované AUC přibližně 6x převyšující AUC u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku, způsobilo nepravidelný vzorec menstruačního cyklu a chybění nově tvořených luteálních tělísek v ovariích, které byly reverzibilní. Nebyl pozorován žádný účinek na samčí reprodukční orgány.

Teratogenita

Nebyly provedeny žádné reprodukční studie nebo studie teratogenity u atezolizumabu. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice dráhy PD-L1/PD-1 může vést k imunitně zprostředkované rejekci vyvíjejícího se plodu, která má za následek úmrtí plodu. Očekává se, že podávání atezolizumabu může způsobit poškození plodu včetně embryofetálního úmrtí.

Subkutánní léková forma

Hyaluronidáza je přítomna ve většině tkání lidského těla. Neklinická data pro rekombinantní lidskou vorhyaluronidázu alfa dle konvenčních studií toxicity po opakovaných dávkách zahrnujících farmakologické bezpečnostní ukazatele neukazují na specifická rizika pro člověka. Studie reprodukční toxicity s rHuPH20 ukazují na embryofetální toxicitu u myši při vysokých dávkách, nenaznačují však teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20)
Histidin
Kyselina octová
Methionin
Polysorbát 20
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Připravená injekční stříkačka

Přípravek Tecentriq injekční roztok je od okamžiku přípravy po natažení z injekční lahvičky do injekční stříkačky fyzikálně i chemicky stabilní po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a po dobu až 8 hodin při teplotě ≤ 30 °C v rozptýleném denním světle.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený roztok použit okamžitě po natažení z injekční lahvičky do injekční stříkačky, protože léčivý přípravek neobsahuje žádnou antimikrobiální ani bakteriostatickou látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po přípravě injekční stříkačky jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím víčkem obsahující 15 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava injekční stříkačky

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda přípravek Tecentriq injekční roztok neobsahuje žádné pevné

částice nebo nezměnil barvu.

Přípravek Tecentriq injekční roztok je roztok připravený k použití, který NESMÍ být ředěn ani mísen s jinými léčivými přípravky. Neprotřepávejte.

Přípravek Tecentriq injekční roztok je určen pouze k jednorázovému použití a musí být připravován zdravotnickým pracovníkem.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq injekční roztok a polypropylenem (PP), polykarbonátem (PC), nerezovou ocelí (SS), polyvinylchloridem (PVC) a polyuretany (PU).

Přípravek Tecentriq injekční roztok neobsahuje žádné antimikrobiální ani bakteriostatické látky.

- Vyjměte injekční lahvičku z chladničky a nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu.
- Jehlou určenou k nabrání léku (doporučená velikost 18G) natáhněte celý objem přípravku Tecentriq injekční roztok z injekční lahvičky do sterilní injekční stříkačky.
- Sejměte jehlu určenou k nabrání léku a nasad'te na injekční stříkačku infuzní soupravu (např. s křídly/motýlkem) k subkutánnímu podání s nerezovou injekční jehlou velikosti 23 – 25G. Použijte infuzní soupravu k s.c. podání se zbytkovým objemem zadrženým v hadičce NEPŘESAHOJÍCÍM 0,5 ml.
- Naplňte infuzní soupravu k subkutánnímu podání roztokem léčivého přípravku, abyste z infuzní soupravy vytěsnili vzduch; zastavte průtok před tím, než se roztok dostane do jehly.
- Zkontrolujte, že injekční stříkačka obsahuje po naplnění infuzní soupravy přesně 15 ml roztoku a případný přebytečný roztok z injekční stříkačky vytlačte.
- Roztok okamžitě podejte, aby se jehla neucpala. Připravenou injekční stříkačku s nasazenou a naplněnou infuzní soupravou k s.c. podání NEUCHOVÁVEJTE.

Není-li dávka podána okamžitě, viz „Uchovávání injekční stříkačky“ níže.

Uchovávání injekční stříkačky

- Nebude-li dávka podána okamžitě, asepticky natáhněte celý objem přípravku Tecentriq injekční roztok z injekční lahvičky do injekční stříkačky, abyste měli dostatečný objem k podání dávky (15 ml) a naplnění infuzní soupravy k subkutánnímu podání. Sejměte z injekční stříkačky jehlu určenou k nabrání léku a nasad'te na injekční stříkačku víčko. Před uchováváním NENASAZUJTE na injekční stříkačku infuzní soupravu k subkutánnímu podání.
- Pokud uchováváte injekční stříkačku v chladničce, nechte ji před podáním ohřát na pokojovou teplotu.

Likvidace

Je třeba minimalizovat uvolňování přípravku Tecentriq do životního prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1220/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 25. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basilej
Švýcarsko

a

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Tecentriq na trh se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačního programu, včetně komunikačních medií, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí a poskytování informací o známkách a příznacích významných zjištěných rizik atezolizumabu, včetně určitých imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcí spojenými s infuzí, a jak tato rizika zvládnout.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Tecentriq uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat a užívat přípravek Tecentriq, přístup k těmto edukačním materiálům:

- Karta pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- Stručný úvod k atezolizumabu (indikace a účel této karty)
- Informace, že atezolizumab může během léčby nebo i po ní způsobit závažné nežádoucí účinky, které je třeba okamžitě léčit
- Popis hlavních známek a příznaků následujících významných rizik a upozornění na to, že je důležité okamžitě informovat ošetřujícího lékaře v případě, že se příznaky vyskytnou, přetrvávají nebo se zhoršují:
 - Imunitně zprostředkovaná hepatitida
 - Imunitně zprostředkovaná pneumonitida
 - Imunitně zprostředkovaná kolitida
 - Imunitně zprostředkovaná pankreatitida
 - Imunitně zprostředkované endokrinopatie (diabetes mellitus I. typu, hypothyreóza, hyperthyreóza, nedostatečnost nadledvin a hypofyzitida)
 - Imunitně zprostředkované neuropatie (syndrom Guillainův-Barrého, myastenický syndrom / myasthenia gravis, paréza n. facialis)
 - Imunitně zprostředkovaná myelitida
 - Imunitně zprostředkovaná meningoencefalitida
 - Imunitně zprostředkovaná myokarditida
 - Imunitně zprostředkovaná nefritida
 - Imunitně zprostředkovaná myozitida
 - Imunitně zprostředkované perikardiální poruchy
 - Hemofagocytující lymfohistiocytóza
 - Reakce související s infuzí
- Výstražné sdělení, že je nutná bezodkladná konzultace s lékařem, pokud se objeví některé z uvedených známek a příznaků, a že je důležité, aby se nepokoušeli sami sebe léčit.
- Připomenutí nutnosti nosit kartu pacienta neustále u sebe a ukázat ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který by mohl pacienta léčit.
- Karta má také obsahovat místo pro vyplnění kontaktních údajů lékaře a má zahrnovat výstražné upozornění pro zdravotnické pracovníky léčící pacienta při jakékoli příležitosti, včetně naléhavých případů, že pacient používá přípravek Tecentriq.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 14ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 840 mg atezolizumabu.

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
840 mg/14 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

840 mg/14 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 20ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 1 200 mg atezolizumabu.

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 200 mg/20 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok
atezolizumab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 200 mg/20 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tecentriq 1 875 mg injekční roztok
atezolizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 875 mg atezolizumabu v 15 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20), histidin, kyselina octová, methionin, polysorbát 20, sacharóza, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 875 mg/15 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pouze pro subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičku neprotřepávejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1220/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tecentriq 1 875 mg injekční roztok
atezolizumab
Pouze pro subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 875 mg/15 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tecentriq 840 mg koncentrát pro infuzní roztok Tecentriq 1 200 mg koncentrát pro infuzní roztok atezolizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste u sebe během léčby měl(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat
3. Jak se přípravek Tecentriq používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá

Co je přípravek Tecentriq

Přípravek Tecentriq je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku atezolizumab.

- Patří do skupiny léků nazvaných „monoklonální protilátky“.
- Monoklonální protilátky jsou typem bílkovin vytvořených tak, aby rozpoznávaly konkrétní cíle v těle a navázaly se na ně.
- Tato protilátka může pomoci Vašemu imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

K čemu se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq se používá k léčbě dospělých s:

- určitým druhem nádorového onemocnění močového měchýře nazvaným uroteliální karcinom
- určitým druhem nádorového onemocnění plic nazvaným nemalobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění plic nazvaným malobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění prsu nazvaným triple negativní karcinom prsu
- určitým druhem nádorového onemocnění jater nazvaným hepatocelulární karcinom

Přípravek Tecentriq může být podáván pacientům, kterým se nádorové onemocnění rozšířilo do dalších částí těla nebo se po předchozí léčbě vrátilo zpět.

Přípravek Tecentriq může být podáván pacientům, kterým se nádorové onemocnění plic nerozšířilo do dalších částí těla; těmto pacientům se podává po operaci a chemoterapii. Léčba po operaci se nazývá adjuvantní léčba.

Přípravek Tecentriq může být podáván s dalšími protinádorovými léky. Je důležité, abyste si přečetl(a) i příbalové informace dalších přípravků k léčbě nádorového onemocnění, které můžete dostávat. Pokud máte jakékoli otázky ohledně těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Jak přípravek Tecentriq působí

Přípravek Tecentriq působí tak, že se naváže na konkrétní bílkovinu ve Vašem těle nazvanou „ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1)“. Tato bílkovina potlačuje činnost imunitního (obránného) systému v těle, tím chrání nádorové buňky před zabitím imunitními buňkami. Tím, že se přípravek Tecentriq naváže na tuto bílkovinu, pomáhá imunitnímu systému v boji s Vaším nádorovým onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat

Přípravek Tecentriq Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na atezolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tecentriq se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá vlastní buňky)
- Vám bylo řečeno, že se nádorové onemocnění rozšířilo do mozku
- u Vás v minulosti došlo k zánětu plic (nazývanému pneumonitida)
- máte, nebo jste měl(a) chronický virový zánět jater včetně žloutenky (hepatitidy) typu B (HBV) nebo žloutenky typu C (HCV)
- máte infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo syndrom získané lidské imunodeficiency (AIDS)
- máte závažné onemocnění srdce a cév nebo onemocnění krve nebo poškození orgánů v důsledku nedostatečného průtoku krve
- jste měl(a) závažné nežádoucí účinky způsobené jinou léčbou protilátkami, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s nádorovým onemocněním
- jste dostal(a) léky povzbuzující imunitní systém
- jste dostal(a) léky tlumící imunitní systém
- jste dostal(a) živou, oslabenou vakcínu
- jste dostal(a) v posledních dvou týdnech léky k léčbě infekcí (antibiotika)

Přípravek Tecentriq působí na Váš imunitní systém. Může způsobit zánět v částech Vašeho těla. Riziko těchto nežádoucích účinků může být vyšší, pokud již máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky). Mohou se u Vás také vyskytovat častá vzplanutí autoimunitního onemocnění, která jsou ve většině případů lehká.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Tecentriq může způsobovat některé nežádoucí účinky, které musíte okamžitě oznámit svému lékaři. Mohou nastat týdny nebo měsíce po poslední dávce. Pokud zaznamenáte kterýkoli z níže uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři:

- zánět plic (pneumonitida): příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost a bolest na hrudi
- zánět jater (hepatitida): příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí, pocit na zvracení, zvracení, krvácení nebo vznik modřin, tmavou moč a bolest břicha
- zánět střev (kolitida): příznaky mohou zahrnovat průjem (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolici), krev ve stolici a bolest břicha

- zánět štítné žlázy, nadledvin a podvěsku mozku (zvýšená nebo snížená činnost štítné žlázy, nedostatečnost nadledvin nebo zánět podvěsku mozkového): příznaky mohou zahrnovat únavu, úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti, změny nálad, vypadávání vlasů, zácpu, závratě, bolest hlavy, nadměrnou žízeň, nadměrné močení a poruchy zraku
- cukrovka (diabetes) 1. typu včetně závažného problému, který v některých případech ohrožuje život, vyvolaného tvorbou kyselin v krvi v důsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): příznaky mohou zahrnovat větší hlad nebo žízeň než obvykle, potřebu častěji močit, úbytek tělesné hmotnosti, únavu nebo potíže s jasným myšlením, sladkou nebo ovocnou vůni dechu, sladkou nebo kovovou pachut' v ústech nebo neobvyklý pach moči nebo potu, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha a hluboké nebo rychlé dýchání
- zánět mozku (encefalitida) nebo zánět blan pokrývajících míchu a mozek (meningitida): příznaky mohou zahrnovat ztuhlost krku, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, precitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost
- zánět nebo onemocnění nervů (neuropatie): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost rukou a nohou nebo svalů v obličeji, dvojité vidění, potíže s řečí a žvýkáním, necitlivost a mravenčení rukou a nohou
- zánět míchy (myelitida): příznaky mohou zahrnovat bolest, abnormální pocity, jako je necitlivost, mravenčení, chlad nebo pálení, slabost rukou nebo nohou a potíže s močovým měchýřem a střevy
- zánět slinivky břišní (pankreatitida): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zánět srdečního svalu (myokarditida): příznaky mohou zahrnovat dušnost, sníženou odolnost vůči tělesné zátěži, pocit únavy, bolest na hrudi, otok kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep a mdloby
- zánět ledvin (nefritida): příznaky mohou zahrnovat změny související s tvorbou moči a změny barvy moči, bolest v oblasti pánve, otoky na těle a mohou vést k selhání ledvin
- zánět svalů (myozitida): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost, únavu po chůzi nebo stání, zakopávání nebo pády a obtíže s polykáním nebo dýcháním
- závažné reakce související s infuzí (reakce vyskytující se v průběhu podávání infuze nebo během jednoho dne po jejím podání) mohou zahrnovat horečku, zimnici, dušnost a zrudnutí
- těžké kožní reakce: příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění, tvorbu puchýřů nebo boláků, olupování kůže a/nebo tvorbu vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií
- zánět osrdečníku s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy): příznaky jsou podobné jako u myokarditidy a mohou zahrnovat bolest na hrudi (obvykle na přední části hrudníku, ostrou a zhoršující se bolest při hlubokém dýchání, která se v případě zánětu osrdečníku zlepšuje, když se posadíte a předkloníte), kašel, nepravidelný srdeční tep, otok kotníků, nohou nebo břicha, dušnost, únavu a mdloby
- stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky (hemofagocytující lymfohistiocytóza): příznaky mohou zahrnovat zvětšení jater a/nebo sleziny, kožní vyrážku, zvětšení mízních uzlin, dýchací potíže, snadnou tvorbu modřin, poruchu ledvin a srdeční potíže.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky. Lékař Vám může:

- Dát další léky k zabránění komplikací a zmírnění příznaků.
- Oddálit podání další dávky přípravku Tecentriq.
- Ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Testy a vyšetření

Před začátkem léčby lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. V průběhu léčby Vám budou rovněž prováděna vyšetření krve.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq nebyly v této věkové skupině dosud stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecentriq

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinné přípravky.

Těhotenství a antikoncepce

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Jestliže jste těhotná, nebude Vám podáván přípravek Tecentriq, pokud to Váš lékař nebude považovat za nutné. Je to proto, že účinek přípravku Tecentriq u těhotných žen není znám – je možné, že může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou ochranu proti početí:
 - po dobu léčby přípravkem Tecentriq a
 - 5 měsíců po poslední dávce.
- Ihned informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Tecentriq otěhotníte.

Kojení

Není známo, zda přípravek Tecentriq přechází do mateřského mléka. Zeptejte se svého lékaře, zda máte přestat kojít nebo zda máte ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tecentriq má slabý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se u Vás projeví únava, neřídte nebo neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Tecentriq obsahuje polysorbát

Přípravek Tecentriq 840 mg obsahuje 5,6 mg polysorbátu 20 v jedné 14ml dávce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Přípravek Tecentriq 1 200 mg obsahuje 8,0 mg polysorbátu 20 v jedné 20ml dávce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si tuto kartu pacienta uschoval(a) a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečovateli.

3. Jak se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq Vám v nemocnici nebo na klinice podá lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.

Jaká dávka přípravku Tecentriq se podává

Doporučená dávka přípravku je buď:

- 840 miligramů (mg) jednou za dva týdny, nebo
- 1 200 miligramů (mg) jednou za tři týdny, nebo
- 1 680 miligramů (mg) jednou za čtyři týdny.

Jak se přípravek Tecentriq podává

Přípravek Tecentriq se podává formou kapací infuze do žíly (intravenózní neboli nitrožilní infuze).

Vaše první infuze bude podávána po dobu 60 minut.

- Lékař Vás bude během první infuze pečlivě sledovat.
- Pokud nebudete mít při první infuzi reakci na infuzi, budou Vám další infuze podávány po dobu 30 minut.

Jak dlouho trvá léčba

Lékař Vám bude podávat přípravek Tecentriq, dokud z něj nepřestanete mít prospěch. Jeho podávání však může být ukončeno, pokud by nežádoucí účinky začaly způsobovat příliš problémů.

Pokud vynecháte dávku přípravku Tecentriq

Pokud vynecháte návštěvu, sjednejte si okamžitě další. Aby byla léčba plně účinná, je velmi důležité pokračovat v podávání infuzí.

Pokud přestanete dostávat přípravek Tecentriq

Neukončujte léčbu přípravkem Tecentriq bez předchozí domluvy s lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zastavit působení léku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, nebo pokud se zhorší. Mohou nastat týdny nebo měsíce po Vaší poslední dávce. Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky.

Přípravek Tecentriq podávaný samostatně

V klinických studiích se samostatně podávaným přípravkem Tecentriq byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- horečka
- pocit na zvracení
- zvracení
- pocity velké únavy bez energie
- nedostatek energie
- svědění kůže

- průjem
- bolest kloubů
- vyrážka
- nechutenství
- dušnost
- infekce močových cest
- bolest zad
- kašel
- bolest hlavy

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- zánět plic (pneumonitida)
- nízké hladiny kyslíku, které mohou způsobit dušnost jako následek zánětu plic (hypoxie)
- bolest břicha
- bolest ve svalech a kostech
- zánět jater
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- potíže s polykáním
- krevní testy prokazující nízké hladiny draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- snížená činnost štítné žlázy (hypothyreóza)
- alergická reakce (reakce související s infuzí, přecitlivělost nebo anafylaxe)
- onemocnění podobné chřipce
- zimnice
- zánět střev
- nízký počet krevních destiček, který může způsobit, že se Vám budou snadněji tvořit modřiny nebo budete krvácet
- vysoká hladina cukru v krvi
- nachlazení (zánět nosohltanu)
- bolest v ústech a hltanu nebo sucho v ústech
- suchá kůže
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- zánět osrdce s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- zánět slinivky břišní
- necitlivost nebo ochrnutí, což mohou být příznaky Guillainova-Barrého syndromu
- zánět blan pokrývajících míchu a mozek
- nízké hladiny hormonů nadledvin
- cukrovka 1. typu (včetně diabetické ketoacidózy)
- zánětlivé onemocnění svalů (myozitida)
- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)
- zánět ledvin
- svědění, tvorba puchýřů, olupování kůže nebo boláky a/nebo tvorba vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií, které mohou být těžké (těžké kožní reakce)
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku
- zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi (prokázána testem), která může být známkou zánětu svalu nebo srdce

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- zánět srdečního svalu
- myastenia gravis – onemocnění, které může způsobit svalovou slabost
- zánět oka (zánět živnatky)
- hemofagocytyující lymfohistiocytóza, stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky
- zánět míchy (myelitida)
- slabost obličejových nervů a svalů (obrna lícního nervu)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit):

- zánět močového měchýře; známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Přípravek Tecentriq podávaný v kombinaci s protinádorovými léky

V klinických studiích, kde byl přípravek Tecentriq podáván v kombinaci s protinádorovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- nízký počet červených krvinek, který může způsobit únavu a dušnost
- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez horečky, což může zvýšit riziko infekce (neutropenie, leukopenie)
- nízký počet krevních destiček, což může zvyšovat náchylnost k tvorbě modřin nebo krvácení (trombocytopenie)
- zácpa
- poškození nervů s možnou necitlivostí, bolestí a/nebo ztrátou motorických funkcí (periferní neuropatie)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- ztráta chuti k jídlu
- dušnost
- průjem
- pocit na zvracení
- svědění kůže
- vyrážka
- bolest kloubů
- pocit velké únavy
- horečka
- bolest hlavy
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- zvracení
- bolest zad
- nedostatek energie
- plicní infekce
- nachlazení (zánět nosohltanu)

- vypadávání vlasů
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- otok horních a dolních končetin

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- krevní testy ukazující nízké hodnoty draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- zánět ústní dutiny nebo rtů
- chrapot (dysfonie)
- nízké hladiny hořčíku (hypomagnezemie), které mohou způsobit slabost a svalové křeče, necitlivost a bolest v rukou a nohou
- bílkovina v moči (proteinurie)
- mdloba
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- změna ve vnímání chuti (dysgeuzie)
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- závratě
- reakce související s podáním infuze
- těžká infekce v krvi (sepse)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)
- svědění, tvorba puchýřů, olupování kůže nebo boláky a/nebo tvorba vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií, které mohou být těžké (těžké kožní reakce)
- zánět osrdečníku s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy)
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- hemofagocytující lymfohistiocytóza, stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky
- slabost obličejových nervů a svalů (obrna lícního nervu)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit):

- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků nebo pokud se zhorší, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat

Přípravek Tecentriq je uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice. Pokyny pro uchovávání jsou následující:

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Naředěný roztok nesmí být uchováván po dobu delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě (≤ 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, zabarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotnický pracovník, který o Vás pečuje, zlikviduje všechny léky, které již nebudou používány. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecentriq obsahuje

- Léčivou látkou je atezolizumab. Jeden ml obsahuje 60 mg atezolizumabu. Jedna 14ml injekční lahvička obsahuje 840 mg atezolizumabu. Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 1 200 mg atezolizumabu.
- Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, ledová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (viz bod 2 „Přípravek Tecentriq obsahuje polysorbát“) a voda pro injekci.

Jak přípravek Tecentriq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecentriq je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

Přípravek Tecentriq je dodáván v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

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 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro naředění

Pro doporučenou dávku 840 mg: z injekční lahvičky odeberte čtrnáct ml koncentrátu přípravku Tecentriq a nařed'te je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Pro doporučenou dávku 1 200 mg: z injekční lahvičky odeberte dvacet ml koncentrátu přípravku Tecentriq a nařed'te je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Pro doporučenou dávku 1 680 mg: ze dvou injekčních lahviček přípravku Tecentriq 840 mg odeberte dvacet osm ml koncentrátu přípravku Tecentriq a nařed'te je do polyvinylchloridového (PVC), polyolefinového (PO), polyetylenového (PE) nebo polypropylenového (PP) infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Po naředění má být konečná koncentrace naředěného roztoku mezi 3,2 a 16,8 mg/ml. Vak má být jemně převrácen, aby se roztok promíchal a zabránilo se napěnění. Jakmile je infuze připravena, má být podána okamžitě.

Léčivé přípravky pro parenterální použití je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud jsou pozorovány částice nebo změna barvy, nesmí se roztok použít.

Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq a intravenózními vaky s povrchy z PVC, PO, PE nebo PP, které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Dále nebyly pozorovány žádné inkompatibility s membránami in-line filtrů složenými z polyetersulfonu nebo polysulfonu a infuzními sety a dalšími infuzními pomůckami složenými z PVC, PE, polybutadienu, nebo polyeteruretanu. Použití membrán in-line filtrů je dobrovolné.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána až na dobu 24 hodin při teplotě $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a až na dobu 30 dnů při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ od doby přípravy.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmějí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus.

Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následné infuze podávány po dobu 30 minut.

Nepodávejte jiné léčivé přípravky současně pomocí stejné infuzní linky.

Likvidace

Je třeba minimalizovat uvolňování přípravku Tecentriq do životního prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tecentriq 1 875 mg injekční roztok atezolizumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Je důležité, abyste u sebe během léčby měl(a) kartu pacienta.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat
3. Jak se přípravek Tecentriq používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecentriq a k čemu se používá

Co je přípravek Tecentriq

Přípravek Tecentriq je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku atezolizumab.

- Patří do skupiny léků nazvaných „monoklonální protilátky”.
- Monoklonální protilátky jsou typem bílkovin vytvořených tak, aby rozpoznávaly konkrétní cíle v těle a navázaly se na ně.
- Tato protilátka může pomoci Vašemu imunitnímu systému bojovat s nádorovým onemocněním.

K čemu se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq se používá k léčbě dospělých s:

- určitým druhem nádorového onemocnění močového měchýře nazvaným uroteliální karcinom
- určitým druhem nádorového onemocnění plic nazvaným nemalobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění plic nazvaným malobuněčný karcinom plic
- určitým druhem nádorového onemocnění prsu nazvaným triple negativní karcinom prsu
- určitým druhem nádorového onemocnění jater nazvaným hepatocelulární karcinom

Přípravek Tecentriq může být podáván pacientům, kterým se nádorové onemocnění rozšířilo do dalších částí těla nebo se po předchozí léčbě vrátilo zpět.

Přípravek Tecentriq může být podáván pacientům, kterým se nádorové onemocnění plic nerozšířilo do dalších částí těla; těmto pacientům se podává po operaci a chemoterapii. Léčba po operaci se nazývá adjuvantní léčba.

Přípravek Tecentriq může být podáván s dalšími protinádorovými léky. Je důležité, abyste si přečetl(a) i příbalové informace dalších přípravků k léčbě nádorového onemocnění, které můžete dostávat. Pokud máte jakékoli otázky ohledně těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Jak přípravek Tecentriq působí

Přípravek Tecentriq působí tak, že se naváže na konkrétní bílkovinu ve Vašem těle nazvanou „ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1)“. Tato bílkovina potlačuje činnost imunitního (obránného) systému v těle, tím chrání nádorové buňky před zabitím imunitními buňkami. Tím, že se přípravek Tecentriq naváže na tuto bílkovinu, pomáhá imunitnímu systému v boji s Vaším nádorovým onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tecentriq používat

Přípravek Tecentriq Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na atezolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tecentriq se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá vlastní buňky)
- Vám bylo řečeno, že se nádorové onemocnění rozšířilo do mozku
- u Vás v minulosti došlo k zánětu plic (nazývanému pneumonitida)
- máte, nebo jste měl(a) chronický virový zánět jater včetně žloutenky (hepatitidy) typu B (HBV) nebo žloutenky typu C (HCV)
- máte infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo syndrom získané lidské imunodeficiency (AIDS)
- máte závažné onemocnění srdce a cév nebo onemocnění krve nebo poškození orgánů v důsledku nedostatečného průtoku krve
- jste měl(a) závažné nežádoucí účinky způsobené jinou léčbou protilátkami, které pomáhají Vašemu tělu bojovat s nádorovým onemocněním
- jste dostal(a) léky povzbuzující imunitní systém
- jste dostal(a) léky tlumící imunitní systém
- jste dostal(a) živou, oslabenou vakcínu
- jste dostal(a) v posledních dvou týdnech léky k léčbě infekcí (antibiotika)

Přípravek Tecentriq působí na Váš imunitní systém. Může způsobit zánět v částech Vašeho těla. Riziko těchto nežádoucích účinků může být vyšší, pokud již máte autoimunitní onemocnění (stav, kdy tělo napadá své vlastní buňky). Mohou se u Vás také vyskytovat častá vzplanutí autoimunitního onemocnění, která jsou ve většině případů lehká.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Tecentriq se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Tecentriq může způsobovat některé nežádoucí účinky, které musíte okamžitě oznámit svému lékaři. Mohou nastat týdny nebo měsíce po poslední dávce. Pokud zaznamenáte kterýkoli z níže uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři:

- zánět plic (pneumonitida): příznaky mohou zahrnovat nový nebo zhoršující se kašel, dušnost a bolest na hrudi
- zánět jater (hepatitida): příznaky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže nebo očí, pocit na zvracení, zvracení, krvácení nebo vznik modřin, tmavou moč a bolest břicha
- zánět střev (kolitida): příznaky mohou zahrnovat průjem (vodnatou, řídkou nebo měkkou stolici), krev ve stolici a bolest břicha

- zánět štítné žlázy, nadledvin a podvěsku mozku (zvýšená nebo snížená činnost štítné žlázy, nedostatečnost nadledvin nebo zánět podvěsku mozkového): příznaky mohou zahrnovat únavu, úbytek tělesné hmotnosti, nárůst tělesné hmotnosti, změny nálad, vypadávání vlasů, zácpu, závratě, bolest hlavy, nadměrnou žízeň, nadměrné močení a poruchy zraku
- cukrovka (diabetes) 1. typu včetně závažného problému, který v některých případech ohrožuje život, vyvolaného tvorbou kyselin v krvi v důsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza): příznaky mohou zahrnovat větší hlad nebo žízeň než obvykle, potřebu častěji močit, úbytek tělesné hmotnosti, únavu nebo potíže s jasným myšlením, sladkou nebo ovocnou vůni dechu, sladkou nebo kovovou pachut' v ústech nebo neobvyklý pach moči nebo potu, pocit na zvracení nebo zvracení, bolest břicha a hluboké nebo rychlé dýchání
- zánět mozku (encefalitida) nebo zánět blan pokrývajících míchu a mozek (meningitida): příznaky mohou zahrnovat ztuhlost krku, bolest hlavy, horečku, zimnici, zvracení, precitlivělost očí na světlo, zmatenost a ospalost
- zánět nebo onemocnění nervů (neuropatie): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost rukou a nohou nebo svalů v obličeji, dvojité vidění, potíže s řečí a žvýkáním, necitlivost a mravenčení rukou a nohou
- zánět míchy (myelitida): příznaky mohou zahrnovat bolest, abnormální pocity, jako je necitlivost, mravenčení, chlad nebo pálení, slabost rukou nebo nohou a potíže s močovým měchýřem a střevy
- zánět slinivky břišní (pankreatitida): příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
- zánět srdečního svalu (myokarditida): příznaky mohou zahrnovat dušnost, sníženou odolnost vůči tělesné zátěži, pocit únavy, bolest na hrudi, otok kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep a mdloby
- zánět ledvin (nefritida): příznaky mohou zahrnovat změny související s tvorbou moči a změny barvy moči, bolest v oblasti pánve, otoky na těle a mohou vést k selhání ledvin
- zánět svalů (myozitida): příznaky mohou zahrnovat svalovou slabost, únavu po chůzi nebo stání, zakopávání nebo pády a obtíže s polykáním nebo dýcháním
- závažné reakce související s injekcí (reakce vyskytující se v průběhu podávání injekce nebo během jednoho dne po jejím podání): mohou zahrnovat horečku, zimnici, dušnost a zrudnutí
- těžké kožní reakce: příznaky mohou zahrnovat vyrážku, svědění, tvorbu puchýřů nebo boláků, olupování kůže a/nebo tvorbu vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií
- zánět osrdečníku s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy): příznaky jsou podobné jako u myokarditidy a mohou zahrnovat bolest na hrudi (obvykle na přední části hrudníku, ostrou a zhoršující se bolest při hlubokém dýchání, která se v případě zánětu osrdečníku zlepšuje, když se posadíte a předkloníte), kašel, nepravidelný srdeční tep, otok kotníků, nohou nebo břicha, dušnost, únavu a mdloby
- stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky (hemofagocytující lymfohistiocytóza): příznaky mohou zahrnovat zvětšení jater a/nebo sleziny, kožní vyrážku, zvětšení mízních uzlin, dýchací potíže, snadnou tvorbu modřin, poruchu ledvin a srdeční potíže.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky. Lékař Vám může:

- Dát další léky k zabránění komplikací a zmírnění příznaků.
- Oddálit podání další dávky přípravku Tecentriq.
- Ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Testy a vyšetření

Před začátkem léčby lékař zkontroluje Váš celkový zdravotní stav. V průběhu léčby Vám budou rovněž prováděna vyšetření krve.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá podávat dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Tecentriq nebyly v této věkové skupině dosud stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecentriq

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a rostlinné přípravky.

Těhotenství a antikoncepce

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Jestliže jste těhotná, nebude Vám podáván přípravek Tecentriq, pokud to Váš lékař nebude považovat za nutné. Je to proto, že účinek přípravku Tecentriq u těhotných žen není znám – je možné, že může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud můžete otěhotnět, musíte používat účinnou ochranu proti početí:
 - po dobu léčby přípravkem Tecentriq a
 - 5 měsíců po poslední dávce.
- Ihned informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Tecentriq otěhotníte.

Kojení

Není známo, zda přípravek Tecentriq přechází do mateřského mléka. Zeptejte se svého lékaře, zda máte přestat kojit nebo zda máte ukončit léčbu přípravkem Tecentriq.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tecentriq má slabý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se u Vás projeví únava, neříd'te nebo neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Tecentriq obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 9 mg polysorbátu 20 v jedné 15ml dávce, což odpovídá 0,6 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete v kartě pacienta, kterou jste dostal(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si tuto kartu pacienta uschoval(a) a ukázal(a) ji svému partnerovi nebo pečovateli.

3. Jak se přípravek Tecentriq používá

Přípravek Tecentriq Vám podá lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění.

Jaká dávka přípravku Tecentriq se podává

Doporučená dávka přípravku Tecentriq injekční roztok je 1 875 mg jednou za tři týdny.

Jak se přípravek Tecentriq podává

Přípravek Tecentriq se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

- Injekce se podávají do stehna po dobu přibližně 7 minut.
- Místo vpichu bude zvoleno střídavě na levém a na pravém stehnu.
- Lékař nebo zdravotní sestra zajistí, že každá injekce bude podána do nového místa (nejméně 2,5 cm od místa podání předchozích injekcí), kde kůže není zarudlá, zhmožděná, citlivá ani zatvrdlá.
- Při podání injekcí jiných léčivých přípravků se použijí odlišná místa.

Jak dlouho trvá léčba

Lékař Vám bude podávat přípravek Tecentriq, dokud z něj nepřestanete mít prospěch. Jeho podávání však může být ukončeno, pokud by nežádoucí účinky začaly způsobovat příliš problémů.

Pokud vynecháte dávku přípravku Tecentriq

Pokud vynecháte návštěvu, sjednejte si okamžitě další. Aby byla léčba plně účinná, je velmi důležité pokračovat v podávání injekcí.

Pokud přestanete dostávat přípravek Tecentriq

Neukončujte léčbu přípravkem Tecentriq bez předchozí domluvy s lékařem. Je to proto, že ukončení léčby může zastavit působení léku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte okamžitě lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, nebo pokud se zhorší. Mohou nastat týdny nebo měsíce po Vaší poslední dávce. Nepokoušejte se sám(sama) léčit jinými léky.

Přípravek Tecentriq podávaný samostatně

V klinických studiích se samostatně podávaným přípravkem Tecentriq byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- horečka
- pocit na zvracení
- zvracení
- pocity velké únavy bez energie
- nedostatek energie
- svědění kůže

- průjem
- bolest kloubů
- vyrážka
- nechutenství
- dušnost
- infekce močových cest
- bolest zad
- kašel
- bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zánět plic (pneumonitida)
- nízké hladiny kyslíku, které mohou způsobit dušnost jako následek zánětu plic (hypoxie)
- bolest břicha
- bolest ve svalech a kostech
- zánět jater
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- potíže s polykáním
- krevní testy prokazující nízké hladiny draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- alergická reakce (reakce související s infuzí, přecitlivělost nebo anafylaxe)
- onemocnění podobné chřipce
- zimnice
- zánět střev
- nízký počet krevních destiček, který může způsobit, že se Vám budou snadněji tvořit modřiny nebo budete krvácet
- vysoká hladina cukru v krvi
- nachlazení (zánět nosohltanu)
- bolest v ústech a hltanu nebo sucho v ústech
- suchá kůže
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- zánět osrdce s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy)
- reakce v místě vpichu

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zánět slinivky břišní
- necitlivost nebo ochrnutí, což mohou být příznaky Guillainova-Barrého syndromu
- zánět blan pokrývajících míchu a mozek
- nízké hladiny hormonů nadledvin
- cukrovka 1. typu (včetně diabetické ketoacidózy)
- zánětlivé onemocnění svalů (myozitida)
- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)
- zánět ledvin
- svědění, tvorba puchýřů, olupování kůže nebo boláky a/nebo tvorba vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií, které mohou být těžké (těžké kožní reakce)
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku
- zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi (prokázaná testem), která může být známkou zánětu svalu nebo srdce

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- zánět srdečního svalu
- myastenia gravis, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost
- zánět oka (zánět živnatky)
- hemofagocytyující lymfohistiocytóza, stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky
- zánět míchy (myelitida)
- slabost obličejových nervů a svalů (obrna lícního nervu)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit):

- zánět močového měchýře; známky a příznaky mohou zahrnovat časté a/nebo bolestivé močení, nutkání na močení, krev v moči, bolest nebo tlak v podbříšku
- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Přípravek Tecentriq podávaný v kombinaci s protinádorovými léky

V klinických studiích, kde byl přípravek Tecentriq podáván v kombinaci s protinádorovými léky, byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nízký počet červených krvinek, který může způsobit únavu a dušnost
- nízký počet bílých krvinek s horečkou nebo bez horečky, což může zvýšit riziko infekce (neutropenie, leukopenie)
- nízký počet krevních destiček, což může zvyšovat náchylnost k tvorbě modřin nebo krvácení (trombocytopenie)
- zácpa
- poškození nervů s možnou necitlivostí, bolestí a/nebo ztrátou motorických funkcí (periferní neuropatie)
- snížená činnost štítné žlázy (hypotyreóza)
- ztráta chuti k jídlu
- dušnost
- průjem
- pocit na zvracení
- svědění kůže
- vyrážka
- bolest kloubů
- pocit velké únavy
- horečka
- bolest hlavy
- kašel
- bolest ve svalech a kostech
- zvracení
- bolest zad
- nedostatek energie
- plicní infekce
- nachlazení (zánět nosohltanu)

- vypadávání vlasů
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- otok horních a dolních končetin

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- krevní testy ukazující nízké hodnoty draslíku (hypokalemie) nebo sodíku (hyponatremie)
- zánět ústní dutiny nebo rtů
- chrapot (dysfonie)
- nízké hladiny hořčíku (hypomagnezemie), které mohou způsobit slabost a svalové křeče, necitlivost a bolest v rukou a nohou
- bílkovina v moči (proteinurie)
- mdloba
- zvýšené jaterní enzymy (prokázané při testech), což může být známkou zánětu jater
- změna ve vnímání chuti (dysgeuzie)
- snížený počet lymfocytů (druh bílých krvinek), což je spojeno se zvýšeným rizikem infekce
- abnormální výsledky ledvinových testů (možná porucha funkce ledvin)
- zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza)
- závratě
- reakce související s podáním infuze
- těžká infekce v krvi (sepsa)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- červená, suchá, šupinatá ložiska ztlustělé kůže (lupénka)
- svědění, tvorba puchýřů, olupování kůže nebo boláky a/nebo tvorba vředů v ústech nebo sliznici nosu, krku nebo genitálií, které mohou být těžké (těžké kožní reakce)
- zánět osrdečníku s nahromaděnou tekutinou (v některých případech) (perikardiální poruchy)
- zánět podvěsku mozkového, žlázy, která je umístěna na spodině mozku

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- hemofagocytyující lymfohistiocytóza, stav, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcemi, tzv. histiocytů a lymfocytů, což může způsobovat různé příznaky
- slabost obličejových nervů a svalů (obrna lícního nervu)
- celiakie (charakterizovaná příznaky, jako je bolest břicha, průjem a nadýmání po konzumaci potravin obsahujících lepek)

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit):

- nedostatek nebo snížené množství trávicích enzymů produkovaných slinivkou břišní (exokrinní pankreatická insuficience)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků nebo pokud se zhorší, oznamte to okamžitě svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecentriq uchovávat

Přípravek Tecentriq je uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice. Pokyny pro uchovávání jsou následující:

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud je zakalený, zabarvený nebo obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zdravotnický pracovník, který o Vás pečuje, zlikviduje všechny léky, které již nebudou používány. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecentriq obsahuje

- Léčivou látkou je atezolizumab. Jeden ml obsahuje 125 mg atezolizumabu. Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 1 875 mg atezolizumabu.
- Dalšími složkami jsou histidin, methionin, kyselina octová, sacharóza, polysorbát 20 (viz bod 2 „Přípravek Tecentriq obsahuje polysorbát“), vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20) a voda pro injekci.

Jak přípravek Tecentriq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecentriq je injekční roztok. Je to čirá, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

Přípravek Tecentriq je dodáván v balení obsahujícím 1 skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

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 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je důležité zkontrolovat štítek injekční lahvičky a ujistit se, že je pacientovi podávána správná léková forma (intravenózní nebo subkutánní), jak je předepsáno, aby se zabránilo chybnému podání.

Před podáním zkontrolujte, zda přípravek Tecentriq injekční roztok neobsahuje žádné pevné částice nebo nezměnil barvu.

Přípravek Tecentriq injekční roztok je roztok připravený k použití, který NESMÍ být ředěn ani mísen s jinými léčivými přípravky.

Přípravek Tecentriq injekční roztok je určen pouze k jednorázovému použití a musí být připravován zdravotnickým pracovníkem.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi přípravkem Tecentriq injekční roztok a polypropylenem (PP), polykarbonátem (PC), nerezovou ocelí (SS), polyvinylchloridem (PVC) a polyuretany (PU).

Příprava injekční stříkačky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Tecentriq injekční roztok použit okamžitě po natažení z injekční lahvičky do injekční stříkačky, protože léčivý přípravek neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatickou látku.

- Vyjměte injekční lahvičku z chladničky a nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu.
- Jehlou určenou k nabrání léku (doporučená velikost 18G) natáhněte celý objem přípravku Tecentriq injekční roztok z injekční lahvičky do sterilní injekční stříkačky.
- Sejměte jehlu určenou k nabrání léku a nasadte na injekční stříkačku infuzní soupravu (např. s křídly/motýlkem) k s.c. podání s nerezovou injekční jehlou velikosti 23 – 25G. Použijte infuzní soupravu k subkutánnímu podání se zbytkovým objemem zadrženým v hadičce NEPŘESAHOJÍCÍM 0,5 ml.
- Naplňte infuzní soupravu k subkutánnímu podání roztokem léčivého přípravku, abyste z infuzní soupravy vytěsnili vzduch; zastavte průtok před tím, než se roztok dostane do jehly.
- Zkontrolujte, že injekční stříkačka obsahuje po naplnění infuzní soupravy přesně 15 ml roztoku a případný přebytečný roztok z injekční stříkačky vytlačte.
- Roztok okamžitě podejte, aby se jehla neucpala. Připravenou injekční stříkačku s nasazenou a naplněnou infuzní soupravou k s.c. podání NEUCHOVÁVEJTE.

Není-li dávka podána okamžitě, viz „Uchovávání injekční stříkačky“ níže.

Uchovávání injekční stříkačky

- Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Nebude-li dávka podána okamžitě, asepticky natáhněte celý objem přípravku Tecentriq injekční roztok z injekční lahvičky do injekční stříkačky, abyste měli dostatečný objem k podání dávky (15 ml) a naplnění infuzní soupravy k subkutánnímu podání. Sejměte z injekční stříkačky jehlu určenou k nabrání léku a nasadte na injekční stříkačku víčko. Před uchováváním NENASAZUJTE na injekční stříkačku infuzní soupravu k subkutánnímu podání.
- Připravenou injekční stříkačku lze od okamžiku přípravy uchovávat až po dobu 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 8 hodin při teplotě ≤ 30 °C v rozptýleném denním světle.
- Pokud uchováváte injekční stříkačku v chladničce, nechte ji před podáním ohřát na pokojovou teplotu.

Způsob podání

Přípravek Tecentriq injekční roztok není určen k intravenóznímu podání a musí být podáván pouze subkutánní injekcí.

Před podáním vyjměte přípravek Tecentriq injekční roztok z chladničky a nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Návod k použití a zacházení s přípravkem Tecentriq injekční roztok před podáním viz bod 6.6 SPC.

Podávejte 15 ml injekčního roztoku přípravku Tecentriq subkutánně do stehna po dobu přibližně 7 minut. Doporučuje se použít infuzní soupravu k subkutánnímu podání (např. s křídly/motýlkem). NEPODÁVEJTE pacientovi zbytkový objem zadržený v hadičce.

Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Nové injekce je třeba aplikovat nejméně 2,5 cm od místa předchozí injekce a je třeba se vyhnout místům se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo ztvrdlou kůží. Během léčby subkutánní formou přípravku Tecentriq se doporučuje při aplikaci jiných léčivých přípravků k subkutánnímu podání volit jiná místa vpichu.

Likvidace

Je třeba minimalizovat uvolňování přípravku Tecentriq do životního prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.