

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna 14 ml fiolka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu*.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):

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

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

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi

(ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsiaanej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC) lub z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC)

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

Dawkowanie

Monoterapia produktem Tecentriq

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi:

- 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie lub
- 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie.

Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC

Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15. Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1).

Czas trwania leczenia

Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta (patrz punkt 5.1) lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

W leczeniu TNBC zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności (patrz punkt 5.1).

Opóźnienie lub pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

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

Tabela 1: Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 x górna granica normy [GGN]) <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do 3 x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT >5 x GGN) <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi >3 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) <i>lub</i> objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq</p> <p><u>Niedoczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH</p> <p><u>Nadczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy</p>
Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq</p> <p>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej</p>
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq</p> <p>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej</p>
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq</p> <p>Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii</p>
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Wysypka	Stopień 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po ustąpieniu wysypki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zespół miasteniczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny >1,5 do 3,0x względem stanu wyjściowego lub >1,5 do 3,0x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (poziom kreatyniny >3,0x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub stopień 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)

Uwaga: Stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute wersja 4.0 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI-CTCAE v.4.).

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

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

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

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

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

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

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

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

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

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

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

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

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

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

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają,

należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylnie podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

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

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

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

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

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

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.

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

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

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

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

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej.

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

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

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

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

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

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

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

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

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

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

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni.

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

Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8).

Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z nieplaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

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

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

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

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C, istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, tak jak pacjenci z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu byli wykluczeni z badań klinicznych.

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

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

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

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

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

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

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

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Wszystkie osoby przepisujące produkt leczniczy Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla lekarza i wytycznymi dotyczącymi postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę ostrzegawczą dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3568 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (34,5%), zmniejszony apetyt (24,0%), nudności (22,4%), gorączka (20,1%), biegunka (19,9%), kaszel (19,8%), wysypka (19,8%), duszność (19,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,7%), ból pleców (14,4%), wymioty (14,1%), świąd (14,0%), osłabienie (13,9%), bóle stawów (13,6%), zakażenia układu moczowego (13,1%) i ból głowy (10,9%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 3 878 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (40,3%), neutropenia (39,4%), nudności (37,3%), uczucie zmęczenia (34,4%), łysienie (29,6%), małopłytkowość (28,9%), biegunka (28,1%), wysypka (27,7%), zaparcie (27,2%), neuropatia obwodowa (25,7%) oraz zmniejszony apetyt (25,5%).

Aby zapoznać się z opisem badań klinicznych dotyczących produktu Tecentriq, patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Więcej szczegółowych informacji o ciężkich działaniach niepożądanych podano w punkcie 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 2 dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu

atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie układu moczowego ^a	zakażenie płuc ^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często		niedokrwistość, małopłytkowość ^d , neutropenia ^e , leukopenia ^f
Często	Małopłytkowość ^d	limfopenia ^g
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem ^h	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często		niedoczynność tarczycy ⁱ
Często	niedoczynność tarczycy ⁱ	nadczynność tarczycy ^j
Niezbyt często	nadczynność tarczycy ^j , cukrzyca ^k , niedoczynność nadnerczy ^l	
Rzadko	zapalenie przysadki mózgowej ^m	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt, hipomagnezemia ⁿ
Często	hipokaliemia ^{ae} , hiponatremia ^{af} , hiperglikemia	hipokaliemia ^{ae} , hiponatremia ^{af}
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa ^o , zawroty głowy, ból głowy
Często		omdlenie
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo ^p , zapalenie opon i mózgu ^q	
Rzadko	zespół miasteniczny ^r	
Zaburzenia oka		
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka	
Zaburzenia serca		

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ^s	
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie ^{ai}
Często	hipotensja	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel, duszność	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^t , niedotlenienie narządów i tkanek ^{ag} , przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka ^u	nudności, biegunka ^u , zaparcie, wymioty
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ^v , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ^w	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie trzustki ^x	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby ^y	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ^z , świąd	wysypka ^z , świąd, łysienie ^{ah}
Często	suchość skóry	
Niezbyt często	łuszczyca	łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa}	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból pleców
Niezbyt często	zapalenie mięśni ^{ab}	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^c	białkomocz ^{ac} , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^c
Rzadko	zapalenie nerek ^{ad}	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Badania diagnostyczne		
Często		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

^a W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami *Escherichia*, bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią *Pseudomonas*.

^b W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, ropnia opłucnej z odmą, zakażenia opłucnej.

^c W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii.

^d W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi.

^e W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilii, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej i granulocytopenii.

^f W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii.

^g W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów.

^h W tym zgłoszenia przypadków zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznej.

ⁱ W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. euthyroid sick syndrome), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy, przewlekłego zapalenia tarczycy.

^j W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynej, wytrzeszczu.

^k W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.

^l W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, pierwotnej niedoczynności nadnerczy.

^m W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia regulacji termicznej.

ⁿ W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemii, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi.

^o W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia *Herpes zoster*, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych.

^p W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.

^q W tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.

^r W tym przypadki miastonii (ang. myasthenia gravis).

^s Zgłaszane w badaniach poza zestawem danych zbiorczych. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji w całym programie.

^t W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.

^u W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, biegunki z krwią.

^v W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

^w W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.

^x W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.

^y W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zaburzeń czynności

wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, krwotoku z żyłaków przełyku, żyłaków przełyku.

^z W tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczonej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okołomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych.

^{aa} W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości.

^{ab} W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu.

^{ac} W tym zgłoszenia przypadków w białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego.

^{ada} W tym zgłoszenie przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha.

^{ae} W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi.

^{af} W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi.

^{ag} W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.

^{ah} W tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia.

^{ai} W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,8% (99/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano jeden przypadek zgonu na 99 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 0 dni do 21,7+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,5% (53/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,8% (66/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U dwóch z 66 pacjentów wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 6 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 0 dni do 22,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 9 (<0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (43/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,0 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 1,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,8+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 15 (0,4%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,5% (19/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 6,0% (214/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,4 miesiąca (zakres 0 dni do 31,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 1,3% (47/3568) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 21 dni do 15,7 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,4% (13/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 19 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 16,8 miesiąca (zakres: 0 dni do 20,9 miesiąca + oznacza wartość odciętą). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,3% (10/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u <0,1% (3/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 24 dni do 13,7 miesiąca). Dwoch (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta.

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

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

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,3% (11/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 9,9 miesiąca). Cukrzyca wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u <0,1% (2/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u < 0,1% (3/3568) pacjentów.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (14/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 21 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (6/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab i czterej pacjenci zakończyli leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (5/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń wyniosła 7 miesięcy (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzeń wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 8,3+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (2/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do początku zdarzenia wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (27/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,3 miesiąca (zakres: 0 dni do 16,9 miesiąca). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 27 dni (zakres: 3 dni do 22,4+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,1% (4/3568) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (2/8 000) pacjentów we wszystkich badaniach klinicznych z atezolizumabem w wielu rodzajach guzów i w wielu schematach leczenia skojarzonego. Czas do wystąpienia zdarzenia wyniósł 18 i 33 dni. Obaj pacjenci wymagali podawania kortykosteroidów i zakończyli leczenie atezolizumabem.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (8/3568) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 6,0 miesięcy (zakres: 2,0 do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 4/3568 (0,1%) pacjentów. Dwóch (< 0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,4% (15/3568) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,9 miesiąca (zakres: 0,4 do 11,0 miesięcy). Mediana czasu trwania zdarzenia wyniosła 3,8 miesiąca (zakres 3 dni do 22,6+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 (<0,1%) pacjenta. Siedmioro (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

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

Immunogenność

W wielu badaniach III fazy u 13,1% do 36,4% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwelekowych (ADA) wywołanego leczeniem.

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=2705) oraz w terapii skojarzonej (N=1811) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 49,1% w por. z 44,3%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 42,4% w por. z 37,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 6,1% w por. z 6,7% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 65,3% w por. z 63,6%, SAE: 42,1% w por. z 36,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 24,3% w por. z 19,5% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu

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

W badaniach IMpower150 i IMpower133 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC32

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z opisem badań dotyczących produktu Tecentriq podawanego co 3 tygodnie w dawce 1200 mg należy zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Czas trwania leczenia

Leczenie atezolizumabem do momentu utraty korzyści klinicznej było dozwolone na podstawie następujących kryteriów:

- Brak przedmiotowych i podmiotowych objawów (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych [np. wystąpienie hiperkalcemii lub nasilenie się już istniejącej hiperkalcemii]) wskazujących na jednoznaczną progresję choroby,
- Brak obniżenia stanu sprawności w skali ECOG,
- Brak progresji guza w krytycznych lokalizacjach anatomicznych (np. przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych), uniemożliwiającej szybkie opanowanie i ustabilizowanie stanu pacjenta w wyniku interwencji dozwolonych protokołem badania przed podaniem kolejnej dawki leku,
- Dowody świadczące o występowaniu korzyści klinicznej w ocenie badacza.

Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC niekwalifikujący się do terapii cisplatyną lub z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym TNBC byli leczeni atezolizumabem do wystąpienia progresji choroby.

Rak urotelialny

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

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

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

Atezolizumab był stosowany w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki atezolizumabu było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Winfluninę podawano w dawce 320 mg/m² pc. We wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w czasie powyżej 3 godzin w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dla wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej atezolizumab, 2,1 miesiąca w grupach otrzymujących winfluninę i paklitaksel oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

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

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

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

Przeprowadzono aktualizację eksploracyjnej analizy przeżycia o medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 34 miesiące w populacji ITT. Mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 7,8; 9,6) w grupie atezolizumabu oraz 8,0 miesiąca (95% CI: 7,2; 8,6) w grupie chemioterapii przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). Zgodnie z tendencją zaobserwowaną w analizie

pierwotnej dla 12-miesięcznego OS, liczbowo większe odsetki 24-miesięcznego i 30-miesięcznego OS obserwowano u pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii w populacji ITT. Odsetek pacjentów żyjących po 24 miesiącach (estymator KM) wyniósł 12,7% w grupie chemioterapii i 22,5% w grupie atezolizumabu; a po 30 miesiącach (estymator KM) odsetek ten wyniósł 9,8% w grupie chemioterapii oraz 18,1% w grupie atezolizumabu.

Tabela 3: Podsumowanie skuteczności u wszystkich pacjentów (IMvigor211)

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

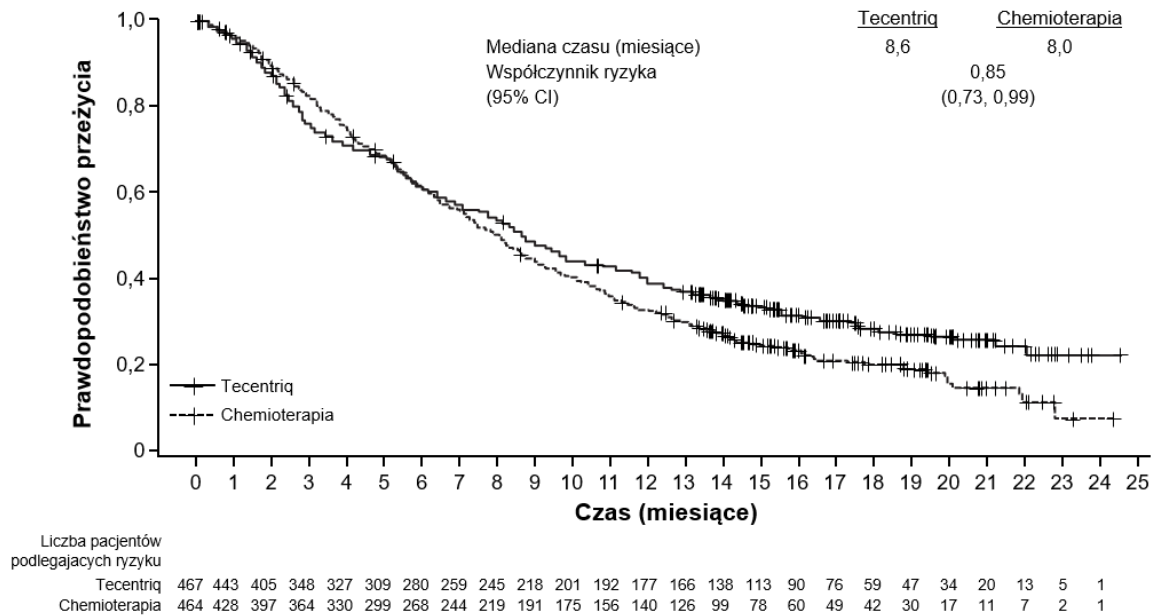
CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; ORR=odsetki odpowiedzi obiektywnych; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST=kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w. 1.1.
* Analizę OS w populacji wszystkich uczestników badania przeprowadzono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, a jej wynik przedstawiono tylko do celów opisowych (p=0,0378); zgodnie z wcześniej ustaloną hierarchią analizy wartość p dla analizy OS w populacji wszystkich uczestników badania nie może być uznana za statystycznie znamienne.

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

** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

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

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



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

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

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

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

Kohorta 1 obejmowała 45 pacjentów (38%) w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 50 pacjentów (42%) w stanie sprawności 1 w skali ECOG, u i 24 pacjentów (20%) w stanie sprawności 2 w skali ECOG, 35 pacjentów (29%) bez czynników ryzyka wg Bajorina (stan sprawności w skali ECOG ≥ 2 i obecność przerzutów do narządów trzewnych), 66 pacjentów (56%) z jednym czynnikiem ryzyka wg Bajorina i 18 pacjentów (15%) z dwoma czynnikami ryzyka wg Bajorina, 84 pacjentów (71%) z zaburzeniami

czynności nerek (filtracja kłębuszkowa ang. glomerular filtration rate [GFR] <60 ml/min) i 25 pacjentów (21%) z przerzutami do wątroby.

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

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

Przeprowadzono aktualizację analizy przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 17,2 miesiąca w Kohorcie 1, a jej wyniki podsumowano w Tabeli 4. Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.

Tabela 4: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności (IMvigor210 Kohorta 1)

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

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

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

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

populacji ogólnej, chociaż została osiągnięta u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (13,3 miesiąca; 95% CI 4,2, NE). Wskaźnik OS po 12 miesiącach wyniósł 37% u wszystkich włączonych pacjentów.

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

Zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (iDMC), wynikającymi z wczesnego przeglądu danych dotyczących przeżycia, zaprzestano włączania do ramienia monoterapii atezolizumabem pacjentów, u których nowotwory miały niską ekspresję PD-L1 (poniżej 5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie metodą immunohistochemiczną dla PD-L1), po zaobserwowaniu zmniejszonego całkowitego czasu przeżycia dla tej podgrupy. Komitet iDMC nie zalecił żadnej zmiany terapii pacjentom, którzy zostali już zrandomizowani i otrzymali leczenie w ramieniu monoterapii. Nie zalecano innych zmian.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie drugiego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca

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

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

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

Atezolizumab podawano w stałej dawce wynoszącej 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszanie dawki nie było dozwolone. Leczenie kontynuowano do utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby. U wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,1 miesiąca w grupie docetakselu i 3,4 miesiąca w grupie atezolizumabu.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby dla populacji objętej pierwotną analizą były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 33 do 85), a mężczyźni stanowili 61% pacjentów. Większość pacjentów była rasy białej (70%). U około trzech

czwartych pacjentów rozpoznano typ niepłaskonabłonkowy (74%), u 10% występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 0,2% występowały potwierdzone rearanżacje ALK, 10% pacjentów miało przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące tytoń obecnie lub w przeszłości (82%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (37%) lub 1 (63%). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej tylko jeden schemat leczenia oparty na pochodnych platyny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było OS. Najważniejsze wyniki tego badania przy medianie obserwacji przeżycia wynoszącej 21 miesięcy podsumowano w Tabeli 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 2. Rycina 3 przedstawia podsumowanie wyników OS w ITT i w podgrupach PD-L1, wykazując korzystny wpływ atezolizumabu na OS we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach z ekspresją PD-L1 <1% w TC i IC.

Tabela 5: Podsumowanie wyników skuteczności w populacji (wszyscy pacjenci)* (OAK)

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

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

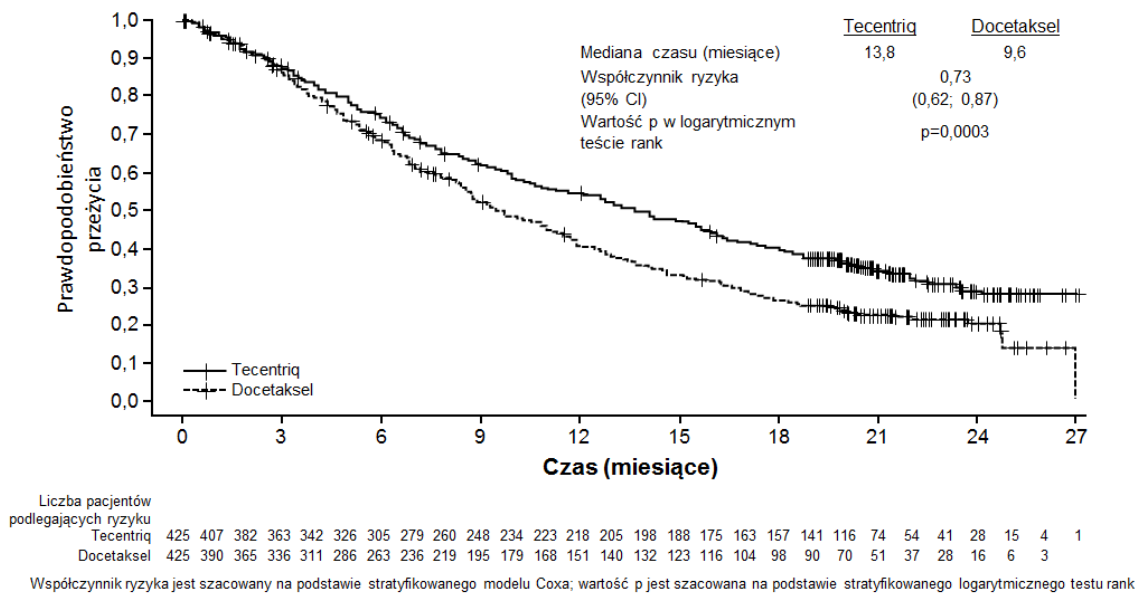
* Populacja objęta pierwotną analizą, składająca się z pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów

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

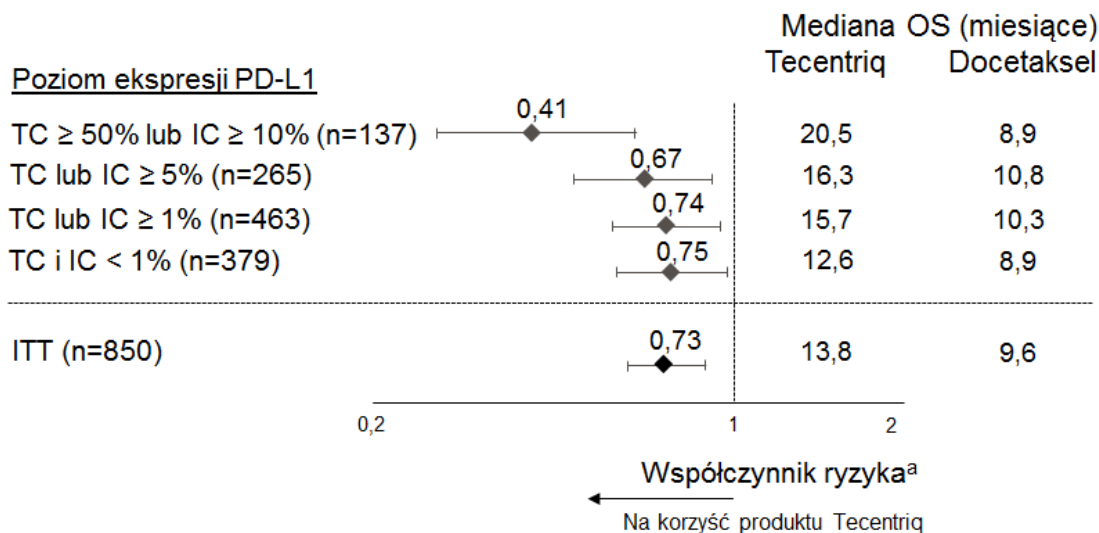
** Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu log-rank

*** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (OAK)



Rycina 3: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji objętej pierwotną analizą (OAK)



^aStratyfikowany HR dla ITT i TC lub IC ≥ 1%. Niestratyfikowany HR dla pozostałych analizowanych podgrup.

Poprawę OS obserwowano w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] = 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; mediana OS = 15,6 w porównaniu z 11,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu), jak i u pacjentów z

plaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; mediana OS = 8,9 w por. z 7,7 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Obserwowana poprawa OS była spójnie wykazywana w podgrupach pacjentów, w tym u pacjentów z przerzutami do mózgu przed przystąpieniem do badania (HR = 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; mediana OS = 20,1 w porównaniu z 11,9 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu) i pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu (HR = 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; mediana OS = 16,3 w por. z 12,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Jednak pacjenci z mutacjami EGFR nie wykazywali poprawy OS w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem (HR = 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; mediana OS = 10,5 w porównaniu z 16,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu).

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

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie II fazy, POPLAR, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po leczeniu wg schematu opartego na pochodnych platyny, niezależnie od ekspresji PD-L1. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite. Ogółem 287 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do utraty korzyści klinicznej) lub docetaksel (75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby). Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 na IC, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej. Zaktualizowana analiza obejmująca łącznie 200 zgonów, z medianą obserwacji przeżycia wynoszącą 22 miesiące wykazała, że mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu z 9,7 miesiąca u pacjentów leczonych docetakselem (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92). ORR wyniósł 15,3% w porównaniu z 14,7%, a mediana DOR wyniosła 18,6 miesiąca w porównaniu z 7,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu.

Potrójnie ujemny rak piersi

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

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym TNBC nieotrzymujących wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozsianej przeprowadzono badanie IMpassion 130 - podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo z dwiema grupami terapeutycznymi. Pacjenci musieli kwalifikować się do monoterapii taksanami (tj. brak szybkiej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów to narządów trzewnych lub potrzeby szybkiej kontroli objawów i (lub) choroby) i byli wykluczeni, jeśli wcześniej w ciągu ostatnich 12 miesięcy otrzymywali chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym, występowała u nich choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, otrzymali leki immunostymulujące o działaniu systemowym w ciągu 4 tygodni lub leki immunosupresyjne o działaniu systemowym w ciągu 2

tygodni przed randomizacją; występowały u nich nieleczone, objawowe lub zależne od kortykosteroidów przerzuty do mózgu. Oceny guza dokonywano co 8 tygodni (\pm 1 tydzień) przez pierwszych 12 miesięcy po 1. dniu 1. cyklu, a następnie co 12 tygodni (\pm 1 tydzień).

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

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia atezolizumabem w dawce 840 mg lub placebo podawanymi we wlewach dożylnych w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, w skojarzeniu z nab-paklitakselem (100 mg/m² pc.) podawanym we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci otrzymywali leczenie do czasu stwierdzenia progresji choroby w badaniu radiologicznym, zgodnie z kryteriami RECIST w.1.1 lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie atezolizumabem mogło być kontynuowane po zakończeniu leczenia nab-paklitakselem z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 7 dla atezolizumabu i 6 dla nab-paklitakselu w każdym ramieniu badania.

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

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

Wyniki dotyczące PFS, ORR i DOR uzyskane w badaniu IMpassion130 u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w momencie analizy końcowej PFS, przy medianie obserwacji pod kątem przeżycia wynoszącej 13 miesięcy, podsumowano w Tabeli 6 oraz w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla PFS na Rycinie 4. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $<1\%$ nie wykazali poprawy PFS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 0,94, 95% CI 0,78; 1,13).

Przeprowadzono aktualizację analizy OS po medianie obserwacji wynoszącej 18 miesięcy; wyniki dotyczące OS przedstawiono w Tabeli 6 oraz w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 5. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $<1\%$ nie wykazywali poprawy OS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 0,97, 95% CI 0,78; 1,20). W momencie aktualizacji analizy OS została przeprowadzona eksploracyjna analiza PFS, którą przedstawiono w Tabeli 6.

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

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie (neo)adjuwantowe (n = 242), współczynnik ryzyka dla PFS wynosił 0,79 i 0,82 dla OS, podczas gdy u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (neo)adjuwantowego (n = 127), współczynnik ryzyka dla PFS wynosił 0,44 i 0,53 dla OS.

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

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

Tabela 6: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1% (badanie IMpassion130)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
<i>Pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności</i>	n=185	n=184
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – analiza podstawowa³		
Liczba zdarzeń (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Wartość p ¹	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	29,1	16,4
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – zaktualizowana analiza eksploracyjna⁴		
Liczba zdarzeń (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,63 (0,50-0,80)	
Wartość p ¹	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,4}		
Liczba zgonów (%)	94 (50,8%)	110 (59,8%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	25,0	18,0
95% CI	(19,55; 30,65)	(13,63; 20,07)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Placebo + nab-paklitaxel
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Liczba stabilizacji choroby	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR w ocenie badacza³	n=109	n=78
Mediana w miesiącach	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹. Na podstawie stratyfikowanego testu log rank.

². Porównania OS pomiędzy grupami terapeutycznymi u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ nie były formalnie badane, zgodnie z określoną a priori hierarchią analizy.

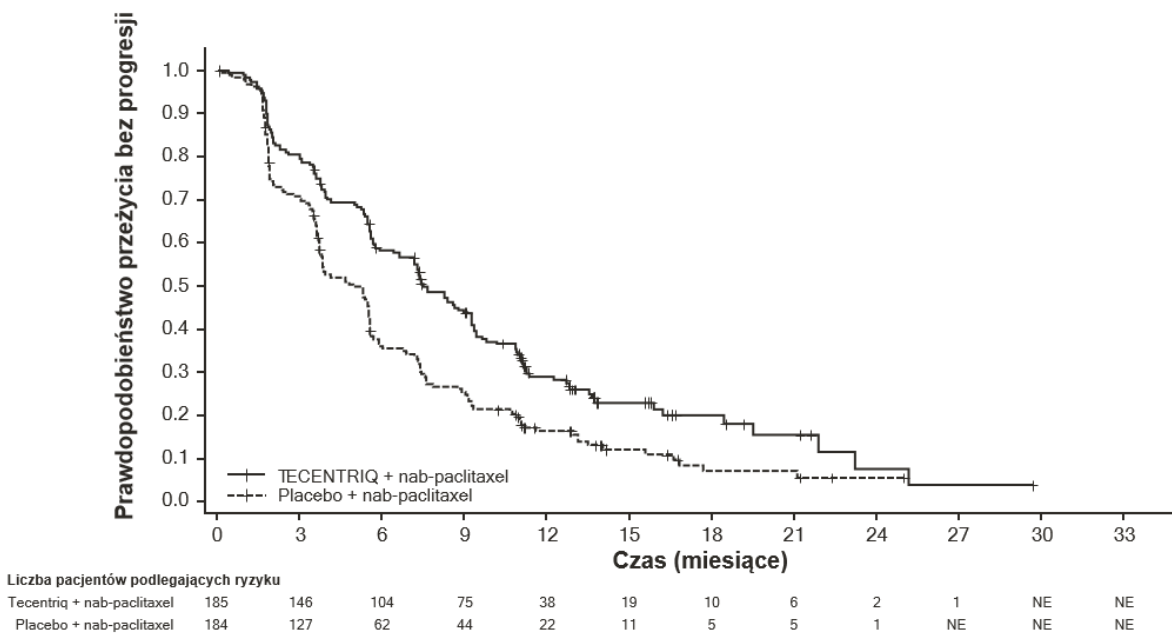
³. Dla końcowej analizy PFS, ORR, DOR i pierwszej analizy etapowej dla OS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 17 kwietnia 2018.

⁴. Dla drugiej analizy etapowej dla OS i analizy eksploracyjnego PFS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 2 stycznia 2019.

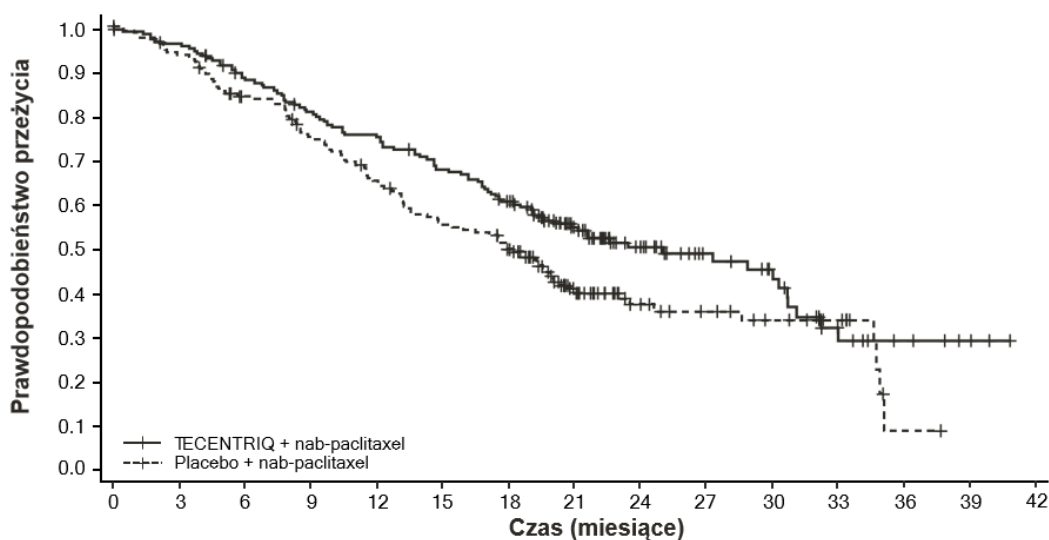
‡ Stratyfikacja według obecności przerzutów do wątroby i wcześniejszego leczenia taksanami.

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

Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku	
Tecentriq + nab-paclitaxel	185 177 160 145 135 121 106 69 43 28 21 10 6 3 NE
Placebo + nab-paclitaxel	184 170 147 129 111 93 81 47 26 20 15 10 1 NE NE

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

Skuteczność u pacjentów w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dotyczące tej populacji.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmętowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w dawce 840 mg podawanej co 2 tygodnie oraz atezolizumabu w dawce 1200 mg podawanej co 3 tygodnie są porównywalne. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach po podaniu dawek wielokrotnych. Maksymalny współczynnik akumulacji układowej w różnych schematach dawkowania wynosi 3,3.

Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $>1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN oraz dowolna wartość AspAT, n= 71) a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq GGN, n= 401). Brak dostępnych danych od pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (NCI) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5 \times$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości pozwalających ustalić ryzyko karcynogennego działania atezolizumabu.

Działanie mutagenne

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

Płodność

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

Działanie teratogenne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Kwas octowy lodowaty
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze $\leq 30^{\circ}\text{C}$ i przez okres do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C od czasu przygotowania.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

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

Produkt leczniczy Tecentriq nie zawiera żadnych substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym ani środków bakteriostatycznych i powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki, by zapewnić sterylność przygotowanych roztworów.

Przygotowanie, postępowanie i przechowywanie zgodnie z zasadami aseptyki

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

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

Nie wstrząsać.

Instrukcja rozcieńczania

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

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

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

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

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

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

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

Usuwanie niezaużytych leków/leków po terminie ważności

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1220/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

3 września 2020

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