

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tecentriq[®], 840 mg/14 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Tecentriq[®], 1200 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: atezolizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tecentriq, 840 mg/14 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 14 mL koncentrata sadrži 840 mg atezolizumaba*.

Tecentriq 1200 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 20 mL koncentrata sadrži 1200 mg atezolizumaba.*

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 60 mg atezolizumaba.

Nakon razblaživanja (videti odeljak 6.6), konačna koncentracija razblaženog rastvora treba da bude između 3,2 mg/mL i 16,8 mg/mL.

*Atezolizumab je humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo, dobijeno Fc inženjeringom, usmereno protiv liganda programirane ćelijske smrti 1 (engl. *programmed death ligand 1*, PD-L1), i koje se proizvodi u jajnim ćelijama kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica leka Tecentriq u dozi od 840 mg/14 mL sadrži 5,6 mg polisorbata 20.

Jedna bočica leka Tecentriq u dozi od 1200 mg/20 mL sadrži 8 mg polisorbata 20.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tečnost. Vrednost pH rastvora je od 5,5 do 6,1, a osmolalnost od 129 mOsm/kg do 229 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Urotelijalni karcinom (engl. *urothelial carcinoma*, UC)

Lek Tecentriq kao monoterapija indikovano je kod odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim UC:

- nakon prethodne hemioterapije koja je sadržala platinu, ili
- koji se smatraju nepodobnim za lečenje cisplatinom, a čiji tumori imaju PD-L1 ekspresiju $\geq 5\%$ (videti odeljak 5.1).

Nemikrocelularni kancer pluća (engl. *non small cell lung cancer*, NSCLC) u ranom stadijumu

Lek Tecentriq je kao monoterapija indikovana u adjuvantnoj terapiji NSCLC-a nakon potpune resekcije i hemioterapije zasnovane na platini kod odraslih pacijenata sa visokim rizikom od recidiva čiji tumori pokazuju nivo ekspresije PD L1 $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama i koji nemaju EGFR mutacije ni ALK pozitivan NSCLC (videti odeljak 5.1 za kriterijume za odabir pacijenata).

Uznappedovali NSCLC

Lek Tecentriq, u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom, indikovana je kao prva linija terapije kod odraslih pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC. Kod pacijenata koji imaju EGFR mutacije ili ALK-pozitivni NSCLC, lek Tecentriq, u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom, indikovana je samo nakon prethodno neuspešnog lečenja odgovarajućim ciljanim terapijama (videti odeljak 5.1).

Lek Tecentriq, u kombinaciji sa nab-paklitakselom i karboplatinom, indikovana je u prvoj liniji terapije kod odraslih pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC-om koji nemaju EGFR mutacije ili ALK-pozitivni NSCLC (videti odeljak 5.1).

Lek Tecentriq, kao monoterapija, indikovana je u prvoj liniji terapije kod odraslih pacijenata sa metastatskim NSCLC-om čiji tumori pokazuju nivo ekspresije PD-L1 $\geq 50\%$ na TC ili $\geq 10\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC) i koji nemaju EGFR mutacije ili ALK-pozitivni NSCLC (videti odeljak 5.1).

Lek Tecentriq, kao monoterapija, indikovana je u prvoj liniji terapije uznapredovalog NSCLC-a kod odraslih pacijenata koji nisu pogodni za terapiju zasnovanu na platini (videti odeljak 5.1 za kriterijume za odabir pacijenata).

Lek Tecentriq, kao monoterapija, indikovana je kod odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om, nakon prethodne hemioterapije. Potrebno je da su pacijenti sa EGFR mutacijama ili ALK pozitivnim NSCLC-om takođe primali ciljane terapije pre nego što prime lek Tecentriq (videti odeljak 5.1).

Mikrocelularni kancer pluća (engl. *small cell lung cancer*, SCLC)

Lek Tecentriq, u kombinaciji sa karboplatinom i etopozidom, indikovana je kao prva linija terapije kod odraslih pacijenata sa mikrocelularnim kancerom pluća u ekstenzivnom stadijumu bolesti (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (videti odeljak 5.1).

Trostruko-negativni kancer dojke (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Lek Tecentriq u kombinaciji sa nab-paklitakselom indikovana je u terapiji kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim TNBC, čiji tumori imaju nivo ekspresije PD-L1 $> 1\%$ i koji prethodno nisu primali hemioterapiju zbog metastatske bolesti.

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Lek Tecentriq, u kombinaciji sa bevacizumabom indikovana je u terapiji kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim ili neresektabilnim HCC koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Primenu leka Tecentriq mora da započene i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju kancera.

PD-L1 testiranje kod pacijenata sa UC, TNBC-om ili NSCLC-om.

Monoterapija lekom Tecentriq

Ako je to navedeno u indikaciji, odabir pacijenata za lečenje lekom Tecentriq na osnovu tumorske ekspresije PD-L1 treba potvrditi validiranim testom (videti odeljke 4.1 i 5.1).

Lek Tecentriq u kombinovanoj terapiji

Kod prethodno nelečenog TNBC, potrebno je da se odabir pacijenata koji će biti podvrgnuti terapiji zasniva na tumorskoj ekspresiji PD-L1, potvrđenoj validiranim testom (videti odeljak 5.1).

Doziranje

Preporučena doza leka Tecentriq je ili 840 mg primenjeno intravenski (i.v.) na svake dve nedelje ili 1200 mg primenjeno intravenski na svake tri nedelje ili 1680 mg primenjeno intravenski svake četvrte nedelje, kao što je prikazano u Tabeli 1.

Kad se lek Tecentriq primenjuje u kombinovanoj terapiji, pročitajte Sažetak karakteristika leka koji se primenjuju u toj kombinaciji (videti i odeljak 5.1).

Tabela 1: Preporučena doza za lek Tecentriq primenjen intravenski

Indikacija	Preporučena doza i interval doziranja	Trajanje terapije
Lek Tecentriq kao monoterapija		
Prva linija terapije UC-a	• 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje	Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti.
Prva linija terapije metastatskog NSCLC-a		
Prva linija lečenja NSCLC-a kod pacijenata nepodobnih za lečenje platinom		
NSCLC u ranom stadijumu	• 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje	Tokom 1 godine, osim ukoliko ne dođe do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Terapija duža od 1 godine nije ispitivana.
Druga linija terapije UC-a	• 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje	Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti.
Druga linija terapije NSCLC-a		
Lek Tecentriq u kombinovanoj terapiji		
Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom	Inicijalna faza terapije i faza održavanja: • 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje	Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti. Primećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju prati smanjenje tumorske mase)

Indikacija	Preporučena doza i interval doziranja	Trajanje terapije
	Potrebno je prvo primeniti lek Tecentriq kada se daje istoga dana. Inicijalna faza terapije - lekovi koji se primenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): Bevacizumab, paklitaksel i zatim karboplatin primenjuju se na svake tri nedelje. Faza održavanja (bez hemioterapije): bevacizumab na svake 3 nedelje.	tokom nastavka lečenja lekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak lečenja nakon progresije bolesti može se razmotriti u skladu sa odlukom lekara.
Prva linija terapije neskvamoznog NSCLC-a u kombinaciji sa nab-paklitakselom i karboplatinom	Inicijalna faza terapije i faza održavanja: • 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje Potrebno je prvo primeniti lek Tecentriq kada se daje istoga dana. Inicijalna faza terapije - lekovi koji se primenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): Nab-paklitaksel i karboplatin primenjuju se 1. dana; dodatno, nab-paklitaksel se primenjuje 8. i 15. dana svakog 3-nedeljnog ciklusa.	Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti. Primećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju prati smanjenje tumorske mase) tokom nastavka lečenja lekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak terapije nakon progresije bolesti može se razmotriti u skladu sa odlukom lekara.
Prva linija terapije ES-SCLC-a u kombinaciji sa karboplatinom i etopozidom	Inicijalna faza terapije i faza održavanja: • 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje Potrebno je prvo primeniti lek Tecentriq kada se daje istoga dana. Inicijalna faza terapije - lekovi koji se primenjuju u kombinaciji (četiri ciklusa): Karboplatin i zatim etopozid primenjuju se 1. dana; etopozid se takođe primenjuje 2. i 3. dana svakog 3-nedeljnog ciklusa.	Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti. Primećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju prati smanjenje tumorske mase) tokom nastavka lečenja lekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak terapije nakon progresije bolesti može se razmotriti u skladu sa odlukom lekara.
Prva linija terapije neresektabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog TNBC u kombinaciji sa nab-paklitakselom	• 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje Lek Tecentriq treba primeniti pre	Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti.

Indikacija	Preporučena doza i interval doziranja	Trajanje terapije
	nab-paklitaksela kad se daju istog dana. Nab-paklitaksel treba primeniti u dozi od 100 mg/m ² 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.	
Uznapredovali ili neresektabilni HCC u kombinaciji sa bevacizumabom	• 840 mg na svake 2 nedelje ili • 1200 mg na svake 3 nedelje ili • 1680 mg na svake 4 nedelje Lek Tecentriq treba primeniti pre bevacizumaba kad se daju istog dana. Bevacizumab se primenjuje u dozi od 15 mg/kg telesne mase (TM) na svake 3 nedelje.	Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može lečiti.

Odložene ili propuštene doze

Ukoliko se propusti planirana doza leka Tecentriq, potrebno je dozu primeniti što je moguće pre. Raspored primene leka mora se prilagoditi kako bi se održao odgovarajući interval između doza.

Prilagođavanje doza tokom terapije

Ne preporučuje se smanjivanje doze leka Tecentriq.

Odlaganje primene doze ili prekid lečenja (videti takođe odeljke 4.4 i 4.8)

Tabela 2: Saveti o prilagođavanju doze leka Tecentriq

Imunski uzrokovana neželjena reakcija	Težina	Prilagođavanje terapije
Pneumonitis	gradus 2	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno.
	gradus 3 ili 4	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Hepatitis kod pacijenata bez HCC-a	gradus 2: (vrednosti ALT ili AST >3 do 5 x iznad gornje granice normalne vrednosti [GGN]) ili vrednosti bilirubina u krvi >1,5 do 3 x GGN)	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno.

	gradus 3 ili 4: (vrednosti ALT ili AST >5 x GGN <i>ili</i> vrednosti bilirubina u krvi >3 x GGN)	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Hepatitis kod pacijenata sa HCC-om	ako je početna vrednost AST/ALT u okviru granica normalne vrednosti i poveća se na > 3 x i ≤ 10 x GGN <i>ili</i> ako je početna vrednost AST/ALT > 1 x i ≤ 3 x GGN i poveća se na > 5 x i ≤ 10 x GGN <i>ili</i> ako je početna vrednost AST/ALT > 3 x i ≤ 5 x GGN i poveća se na > 8 x i ≤ 10 x GGN	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno.
	ako se vrednost AST/ALT poveća na > 10 x GGN <i>ili</i> ako se vrednost ukupnog bilirubina poveća na > 3 x GGN	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Kolitis	dijareja gradusa 2 ili 3 (povećanje od ≥4 stolice dnevno u odnosu na početno stanje) <i>ili</i> simptomatski kolitis	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno.
	dijareja ili kolitis gradusa 4 (životno ugrožavajuće, indikovana hitna intervencija)	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Hipotireoidizam ili hipertireoidizam	simptomatska	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. <u>Hipotireoidizam:</u> Terapija se može nastaviti kada se simptomi dovedu pod kontrolu pomoću supstitucione tireoidne terapije, a vrednosti TSH počnu da se smanjuju. <u>Hipertireoidizam:</u> Terapija se može nastaviti kada se

		simptomi stave pod kontrolu pomoću antitireoidnog leka, a funkcija tireoidne žlezde se poboljša.
Insuficijencija nadbubrežne žlezde	simptomatska	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno, i pacijent je stabilan na supstitucionoj terapiji.
Hipofizitis	gradus 2 ili 3	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno, i pacijent je stabilan na supstitucionoj terapiji.
	gradus 4	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Dijabetes melitus tip 1	Hiperglikemija gradusa 3 ili 4 (glukoza natašte > 250 mg/dL ili $13,9$ mmol/L)	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se postigne metabolička kontrola na supstitucionoj insulinskoj terapiji.
Osip/teške kožne neželjene reakcije	gradus 3	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se događaj poboljša na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno.
	ili sumnja na <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ¹	
	gradus 4 ili potvrđen <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Miastenični sindrom/miastenija gravis, Guillain Barré-ov sindrom, meningoencefalitis i pareza	pareza lica gradusa 1 ili 2	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti ako se

lica		simptomi u potpunosti povuku. Ako se simptomi ne povuku u potpunosti uz privremeni prekid primene leka Tecentriq, potrebno je trajno prekinuti terapiju lekom Tecentriq.
	Svi gradusi miasteničkog sindroma/miastenije gravis, <i>Guillain-Barré</i> -ovog sindroma i meningoencefalitisa ili pareza lica gradusa 3 ili 4	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Mijelitis	gradusa 2, 3 ili 4	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Pankreatitis	povećane vrednosti lipaze ili amilaze u serumu gradusa 3 ili 4 ($> 2 \times \text{GGN}$) ili pankreatitis gradusa 2 ili 3	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se vrednosti amilaze i lipaze u serumu poboljšaju na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja, ili se simptomi pankreatitisa povuku, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno.
	gradus 4 ili rekurentni pankreatitis bilo kog gradusa	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Miokarditis	gradus 2 ili više	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Nefritis	gradus 2: (vrednost kreatinina $> 1,5$ do $3 \times$ početna vrednost ili $> 1,5$ do $3,0 \times \text{GGN}$)	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq. Terapija se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju na gradus 0 ili 1 u roku od 12 nedelja i doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno.
	gradus 3 i 4: (vrednost kreatinina $> 3,0 \times$ početna vrednost ili $> 3,0 \times \text{GGN}$)	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Miozitis	gradus 2 ili 3	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq.
	gradus 4 ili rekurentni miozitis gradusa 3	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Poremećaji perikarda	perikarditis gradusa 1	Privremeno prekinuti primenu leka Tecentriq ² .
	gradus 2 ili više	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Hemofagocitna limfohistiocitoza	Sumnja na hemofagocitnu limfohistiocitozu ¹	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.
Ostale neželjene reakcije	gradus 2 ili gradus 3	Privremeno prekinuti terapiju dok

povezane sa imunskim sistemom		ne dođe do poboljšanja neželjenih događaja na gradus 0-1 u roku od 12 nedelja i doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno
	gradus 4 ili rekurentni gradus 3	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq (osim u slučaju endokrinopatija kontrolisanih hormonskom supstitucionom terapijom)
Druge neželjene reakcije	Težina	Prilagođavanje lečenja
Neželjene reakcije koje su vezane za infuzionu primenu	gradus 1 ili 2	Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti infuziju; terapija se može nastaviti kada se neželjeni događaj povuče.
	gradus 3 ili 4	Trajno prekinuti primenu leka Tecentriq.

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normalne vrednosti.

Napomena: Toksičnost treba da bude graduisana u skladu sa trenutnom verzijom Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (NCI-CTCAE).

¹ Nezavisno od težine.

² Sprovesti detaljnu procenu srčane funkcije radi utvrđivanja etiologije i odgovarajućeg lečenja.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Tecentriq kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci prikazani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Stariji pacijenti

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nije potrebno prilagođavanje doze leka Tecentriq kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pacijenti azijskog porekla

S obzirom na to da je uočena povećana hematološka toksičnost kod pacijenata azijskog porekla u kliničkom ispitivanju IMpower150, preporučuje se da početna doza paklitaksela bude 175 mg/m^2 na svake tri nedelje kod ove populacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, ne zahteva se korekcija doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Nema dovoljno podataka o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na osnovu kojih bi se mogli doneti zaključci o ovoj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, ne zahteva se korekcija doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lek Tecentriq nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

ECOG performans status ≥ 2

Pacijenti sa ECOG performans (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja sa TNBC-a, ES-SCLC-a, druge linije terapije UC-a i terapije HCC-a (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Način primene

Važno je proveriti navode na pakovanju leka kako bi se osiguralo da pacijent primi odgovarajuću formulaciju leka (intravensku ili supkutanu) koja mu je propisana.

Formulacija leka Tecentriq za intravensku primenu nije namenjena za supkutanu upotrebu i sme se primeniti isključivo intravenskom infuzijom. Infuzije se ne smeju davati kao brza ili bolusna intravenska injekcija.

Pacijenti koji trenutno primaju formulaciju leka Tecentriq za intravensku primenu mogu preći na lečenje atezolizumabom u obliku rastvora za injekciju i obrnuto.

Inicijalnu dozu formulacije leka Tecentriq za intravensku primenu neophodno je dati tokom 60 minuta. Ukoliko se prva infuzija dobro podnese, sve naredne infuzije mogu se davati u trajanju od 30 minuta.

Za uputstva o razblaživanju i rukovanju lekom pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na atezolizumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se unapredila sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti (ili navesti) naziv leka i broj serije leka.

Imunski uzrokovane neželjene reakcije

Većina neželjenih reakcija u vezi sa imunskim sistemom koje su se javile tokom terapije atezolizumabom bila je reverzibilna, uz privremene prekinde primene atezolizumaba i započinjanje terapije kortikosteroidima odnosno suportivne terapije. Primećene su imunski uzrokovane neželjene reakcije koje zahvataju više od jednog sistema u organizmu. Imunski uzrokovane neželjene reakcije prilikom primene atezolizumaba mogu se javiti nakon poslednje doze atezolizumaba.

U slučaju kada postoji sumnja na imunski uzrokovanu neželjenu reakciju, potrebno je izvršiti detaljnu evaluaciju kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Na osnovu težine neželjenih reakcija, treba privremeno prekinuti primenu atezolizumaba i primeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca. Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih studija kod pacijenata kod kojih neželjene reakcije u vezi sa imunskim sistemom nije bilo moguće kontrolisati sistemskom upotrebom kortikosteroida, može se razmotriti primena drugih sistemskih imunosupresiva.

Atezolizumab se mora trajno prekinuti u slučaju bilo kojih neželjenih reakcija gradusa 3 u vezi sa imunskim sistemom koje se ponovo javljaju, kao i u slučaju neželjenih reakcija u vezi sa imunskim sistemom gradusa 4, osim u slučaju endokrinopatija koje se kontrolišu supstitucionim hormonima (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Podaci iz opservacionih ispitivanja ukazuju na to da bi kod pacijenata sa već postojećom autoimunskom bolešću rizik od imunski uzrokovanih neželjenih reakcija nakon terapije inhibitorom kontrolnih tačaka

imunskog sistema mogao biti povećan u odnosu na rizik kod pacijenata bez prethodno postojeće autoimunske bolesti. Osim toga, pogoršanja osnovne autoimunske bolesti bila su česta, ali većinom blaga i mogla su se kontrolisati.

Imunski uzrokovan pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeleženi su slučajevi pneumonitisa, uključujući i one sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa i potrebno je isključiti druge uzroke osim imunski uzrokovanog pneumonitisa.

Terapiju atezolizumabom treba obustaviti u slučaju pneumonitisa gradusa 2 i treba započeti sa primenom prednizona ili ekvivalentnog leka od 1 do 2 mg/kg telesne mase (TM)/dan. Ukoliko se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca. Terapija atezolizumabom može se nastaviti ukoliko se neželjeni događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno. Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa gradusa 3 ili 4.

Imunski uzrokovan hepatitis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeleženi su slučajevi hepatitisa od kojih su neki doveli do smrtnog ishoda (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa.

Vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina potrebno je pratiti pre započinjanja terapije, periodično tokom terapije atezolizumabom i kako je indikovano na osnovu kliničke procene.

Terapiju atezolizumabom potrebno je obustaviti kod pacijenata bez HCC-a ukoliko događaj gradusa 2 (vrednosti ALT ili AST > 3 do $5 \times$ GGN ili vrednosti bilirubina u krvi $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) potraje duže od 5 do 7 dana, i potrebno je početi sa primenom 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentna. Ukoliko se neželjeni događaj poboljša na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca.

Terapija atezolizumabom može se nastaviti ukoliko se neželjeni događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno. Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju događaja gradusa 3 ili 4 (vrednosti ALT ili AST $> 5,0 \times$ GGN ili vrednosti bilirubina u krvi $> 3 \times$ GGN).

Terapiju atezolizumabom potrebno je obustaviti kod pacijenata sa HCC-om ukoliko se vrednosti ALT-a ili AST-a povećaju od početnih normalnih vrednosti na > 3 do $\leq 10 \times$ GGN, ili od početnih vrednosti > 1 do $\leq 3 \times$ GGN na > 5 do $\leq 10 \times$ GGN ili od početnih vrednosti > 3 do $\leq 5 \times$ GGN do > 8 i $\leq 10 \times$ GGN i to povećanje potraje duže od 5 do 7 dana, i potrebno je početi sa primenom 1 – 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalenta. Ukoliko se neželjeni događaj poboljša na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca.

Terapija atezolizumabom može se nastaviti ukoliko se neželjeni događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno. Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju povećanja vrednosti ALT-a ili AST-a na $> 10 \times$ GGN ili vrednosti ukupnog bilirubina na $> 3 \times$ GGN.

Imunski uzrokovan kolitis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeleženi su slučajevi dijareje ili kolitisa (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa.

Terapiju atezolizumabom treba privremeno prekinuti u slučaju dijareje gradusa 2 ili 3 (povećanje od ≥ 4 stolice u odnosu na početne vrednosti) ili kolitisa (simptomatskog). U slučaju dijareje ili kolitisa gradusa 2, ukoliko simptomi potraju duže od 5 dana, ili se ponovo jave, potrebno je početi terapiju prednizonom ili

ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan. U slučaju dijareje ili kolitisa gradusa 3, potrebno je početi terapiju kortikosteroidima za intravensku primenu (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog leka). Kada se simptomi poboljšaju, treba početi terapiju prednizonom ili ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan. Ukoliko se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca. Terapija atezolizumabom može se nastaviti ukoliko se događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno. Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju dijareje ili kolitisa gradusa 4 (životno ugrožavajuće, indikovana hitna intervencija). Treba uzeti u obzir potencijalne komplikacije gastrointestinalne perforacije povezane sa kolitisom.

Imunski uzrokovane endokrinopatije

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeleženi su hipotireoidizam, hipertireoidizam, adrenalna insuficijencija, hipofizitis i dijabetes melitus tipa 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija. Pre i periodično tokom terapije atezolizumabom treba pratiti tireoidnu funkciju. Potrebno je razmotriti odgovarajuće lečenje pacijenata koji na početku lečenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitaste žlezde.

Asimptomatski pacijenti sa odstupanjima u nalazima testova funkcije štitaste žlezde mogu da primaju atezolizumab. U slučaju simptomatskog hipotireoidizma, potrebno je privremeno prekinuti primenu atezolizumaba i započeti hormonsku supstitucionu terapiju po potrebi. Izolovani hipotireoidizam može se lečiti supstitucionom terapijom i bez primene kortikosteroida. U slučaju simptomatskog hipertireoidizma, treba privremeno prekinuti sa primenom atezolizumaba i po potrebi uvesti antitireoidni lek. Lečenje atezolizumabom može se nastaviti kada simptomi budu pod kontrolom, a tireoidna funkcija se poboljša.

U slučaju simptomatske adrenalne insuficijencije treba privremeno prekinuti sa primenom atezolizumaba i započeti terapiju kortikosteroidima za intravensku primenu (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog leka). Kada se simptomi poboljšaju, potrebna je terapija prednizonom ili ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan. Ukoliko se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca. Terapija se može nastaviti ukoliko se događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno i pacijent je stabilan na supstitucionoj terapiji (ukoliko je potrebna).

U slučaju hipofizitisa gradusa 2 ili 3, potrebno je privremeno prekinuti primenu atezolizumaba i započeti terapiju kortikosteroidima za intravensku primenu (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog leka), a hormonsku supstituciju treba uvesti po potrebi. Kada se poboljšaju simptomi, treba uvesti terapiju prednizonom ili ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan. Ukoliko se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 , potrebno je postepeno smanjivati primenu kortikosteroida u periodu od ≥ 1 meseca. Terapija se može nastaviti ukoliko se događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno i pacijent je stabilan na supstitucionoj terapiji (ukoliko je potrebna). Terapiju atezolizumabom potrebno je trajno prekinuti u slučaju hipofizitisa gradusa 4.

U slučaju dijabetesa melitusa tipa 1 treba započeti terapiju insulinom. U slučaju hiperglikemije gradusa ≥ 3 (vrednost glukoze natašte >250 mg/dL ili $13,9$ mmol/L), potrebno je privremeno prekinuti sa primenom atezolizumaba. Terapija atezolizumabom može se nastaviti ukoliko se postigne metabolička kontrola na supstitucionoj insulinskoj terapiji.

Imunski uzrokovan meningoencefalitis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeleženi su slučajevi meningoencefalitisa (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi pojave znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa.

U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kog gradusa, terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Potrebno je započeti terapiju kortikosteroidima za intravensku primenu (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog leka). Kada se poboljšaju simptomi, treba uvesti terapiju prednizonom ili ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase /dan.

Imunski uzrokovane neuropatije

Miastenični sindrom/miastenija gravis ili *Guillain Barré*-ov sindrom, kao i pareza lica, koji mogu biti životno ugrožavajući, zabeleženi su kod pacijenata koji primaju atezolizumab. Pacijente treba pratiti radi pojave simptoma motorne i senzorne neuropatije.

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primičen je mijelitis (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pažljivo nadgledati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na mijelitis.

Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo kog gradusa miasteničnog sindroma /miastenije gravis ili *Guillain Barré*-ov sindroma. Treba razmotriti uvođenje sistemskih kortikosteroida (u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentnog leka).

U slučaju pareze lica gradusa 1 ili 2, treba obustaviti primenu atezolizumaba i razmotriti lečenje sistemskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalenta). Lečenje se može nastaviti samo ako se simptomi u potpunosti povuku. Lečenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pareze lica gradusa 3 ili 4 ili bilo koje druge neuropatije koja se uz odlaganje lečenja atezolizumabom ne povuče u potpunosti.

U slučaju mijelitisa gradusa 2, 3 ili 4, lečenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

Imunski uzrokovan pankreatitis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeležen je pankreatitis, uključujući povećane vrednosti amilaze i lipaze u serumu (videti odeljak 4.8). Pacijente treba detaljno pratiti radi pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis.

Terapiju atezolizumabom treba privremeno prekinuti u slučaju povećanih vrednosti amilaze ili lipaze gradusa ≥ 3 ($>2 \times \text{GGN}$), ili pankreatitisa gradusa 2 ili 3, i treba započeti terapiju kortikosteroidima za intravensku primenu (1 do 2 mg/kg telesne mase/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog leka). Kada se poboljšaju simptomi, treba uvesti terapiju prednizonom ili ekvivalentnim lekom u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan. Terapija atezolizumabom se može nastaviti kada se vrednosti amilaze i lipaze u serumu poboljšaju na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, ili simptomi pankreatitisa nestanu, a kortikosteroidi se smanje na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno. Terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa gradusa 4 ili rekurentnog pankreatitisa bilo kog gradusa.

Imunski uzrokovan miokarditis

Kod primene atezolizumaba primećeni su slučajevi miokarditisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba detaljno pratiti radi pojave znakova i simptoma koji ukazuju na miokarditis. Miokarditis može biti i klinička manifestacija miozitisa pa ga treba odgovarajuće lečiti.

Kod pacijenata sa srčanim ili kardiopulmonalnih simptomima potrebno je sprovesti procenu zbog mogućeg miokarditisa kako bi se osiguralo uvođenje odgovarajućih mera u ranoj fazi. U slučaju sumnje na miokarditis, potrebno je obustaviti lečenje atezolizumabom, odmah započeti lečenje sistemskim kortikosteroidima u dozi

od 1-2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentnog leka te odmah sprovesti kardiološki pregled sa dijagnostičkom obradom u skladu sa trenutnim kliničkim smernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze miokarditisa lečenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju miokarditisa $\geq$ gradusa 2 (videti odeljak 4.2).

Imunski uzrokovan nefritis

U kliničkim ispitivanjima sa atezolizumabom zabeležena je pojava nefritisa (videti odeljak 4.8). Potrebno je praćenje pacijenata zbog mogućih promena u bubrežnoj funkciji.

Terapiju atezolizumabom treba privremeno prekinuti u slučaju pojave nefritisa gradusa 2, i treba započeti terapiju sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentnog leka.

Terapija atezolizumabom se može nastaviti ako se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja i doza kortikosteroida smanji na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka. U slučaju nefritisa gradusa 3 ili 4 terapija atezolizumabom mora biti trajno prekinuta.

Imunski uzrokovan miozitis

Kod primene atezolitumaba zabeleženi su slučajevi miozitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadgledati zbog moguće pojave znakova i simptoma miozitisa. Pacijente sa mogućim miozitisom treba nadgledati kako bi se uočili eventualni znakovi miokarditisa.

Terapiju atezolizumabom treba privremeno prekinuti u slučaju pojave miozitisa gradusa 2 ili 3 i treba započeti terapiju kortikosteroidima (1-2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentnog leka). Ako se simptomi poboljšaju na $\leq$ gradus 1, dozu kortikosteroida treba postepeno smanjivati u skladu sa kliničkom indikacijom. Terapija atezolizumabom se može nastaviti ako se simptomi poboljšaju na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja i doza kortikosteroida smanji na dozu ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalentnog leka dnevno. U slučaju miozitisa gradusa 4 ili rekurentnog miozitisa gradusa 3, ili ukoliko se doza kortikosteroida ne može smanjiti na dozu ekvivalentnu onoj od ≤ 10 mg prednizona dnevno u roku od 12 nedelja od pojave miozitisa, terapija atezolizumabom mora biti trajno prekinuta.

Imunski uzrokovane teške neželjene reakcije na koži

Kod pacijenata koji su primali atezolizumab prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući slučajeve *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Pacijente treba nadgledati zbog moguće sumnje na teške neželjene reakcije na koži i potrebno je isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na teške neželjene reakcije na koži pacijente treba uputiti lekaru specijalisti radi dalje dijagnoze i lečenja.

U zavisnosti od težine neželjene reakcije, u slučaju reakcija na koži gradusa 3 treba privremeno prekinuti terapiju atezolizumabom i započeti terapiju sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalentnog leka. Terapija atezolizumabom se može nastaviti ako se događaj poboljša na gradus ≤ 1 u roku od 12 nedelja, a doza kortikosteroida smanji na dozu ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentnog leka na dan. U slučaju reakcija na koži gradusa 4 terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti i uvesti primena kortikosteroida.

Primenu atezolizumaba treba privremeno prekinuti kod pacijenata kod kojih se sumnja na SJS ili TEN. Ako se SJS ili TEN potvrde, terapija atezolizumabom mora biti trajno prekinuta.

Potreban je oprez kad se razmatra primena atezolizumaba kod pacijenata koji su prethodno imali tešku ili životno ugrožavajuću neželjenu reakciju na koži tokom ranijeg lečenja drugim imunostimulativnim antikancerskim lekovima.

Imunski uzrokovani poremećaji perikarda

Kod primene atezolizumaba primećeni su poremećaji perikarda, uključujući perikarditis, perikardni izliv i srčana tamponada, od kojih su neki imali smrtni ishod (videti odeljak 4.8). Pacijente treba nadgledati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja perikarda.

U slučaju sumnje na perikarditis gradusa 1 potrebno je obustaviti lečenje atezolizumabom i odmah sprovesti kardiološki pregled sa dijagnostičkom obradom u skladu sa trenutnim kliničkim smernicama. U slučaju sumnje na poremećaje perikarda gradusa ≥ 2 potrebno je obustaviti lečenje atezolizumabom, odmah započeti lečenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg telesne mase/dan prednizona ili ekvivalenta i odmah sprovesti kardiološki pregled sa dijagnostičkom obradom u skladu sa trenutnim kliničkim smernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze poremećaja perikarda lečenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju poremećaja perikarda gradusa ≥ 2 (videti odeljak 4.2).

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Kod pacijenata lečenih atezolizumabom prijavljena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). HLH treba razmotriti u slučaju atipičnog ili dugotrajnog sindroma otpuštanja citokina. Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a. U slučaju sumnje na HLH, lečenje atezolizumabom se mora trajno prekinuti, a pacijente treba uputiti specijalisti radi dalje dijagnoze i lečenja.

Ostale imunske uzrokovane neželjene reakcije

S obzirom na mehanizam delovanja atezolizumaba, mogu se pojaviti druge potencijalne imunske uzrokovane neželjene reakcije, uključujući neinfektivni cistitis.

Treba proceniti sve sumnje na imunske uzrokovane neželjene reakcije kako bi se isključili drugi uzroci. Pacijente treba nadgledati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunske uzrokovanih neželjenih reakcija i na osnovu težine reakcije, prilagoditi terapiju i lečiti kortikosteroidima kako je klinički indikovano (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju zabeležene su tokom primene atezolizumaba, uključujući anafilaksu (videti odeljak 4.8).

Brzinu infuzije treba smanjiti ili prekinuti terapiju kod pacijenata sa reakcijama na infuziju gradusa 1 ili 2. Primenu atezolizumaba treba trajno prekinuti kod pacijenata sa reakcijama na infuziju gradusa 3 ili 4. Pacijenti sa reakcijama na infuziju gradusa 1 ili 2 mogu nastaviti da primaju atezolizumab uz pažljivo praćenje; treba razmotriti premedikaciju antipireticima i antihistaminicima.

Mere opreza specifične za pojedine bolesti

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom kod metastatskog neskvamoznog NSCLC-a

Pre započinjanja terapije lekari treba pažljivo da razmotre udružene rizike četverostrukog terapijskog režima koji uključuje atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin (videti odeljak 4.8).

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa nab-paklitakselom kod metastatskog TNBC-a

Neutropenija i periferne neuropatije koje se jave tokom terapije atezolizumabom i nab-paklitakselom mogu se povući nakon privremenog prekida primene nab-paklitaksela. Za specifične mere opreza i kontraindikacije kod primene nab-paklitaksela, potrebno je da lekari pročitaju Sažetak karakteristika leka za taj lek.

Primena atezolizumaba kod UC-a kod prethodno nelečenih pacijenata koji se smatraju nepogodnim da primaju cisplatin

Početne i prognostičke karakteristike bolesti ispitivane populacije kohorte 1 kliničke studije IMvigor210 bile su generalno uporedive sa pacijentima iz kliničke prakse koji bi se smatrali nepodobnim da primaju cisplatin, ali koji bi bili podobni da primaju kombinovanu hemioterapiju na bazi karboplatina. Nema dovoljno podataka za podgrupu pacijenata koji ne bi bili podobni za bilo koju vrstu hemioterapije, te, zbog toga potrebno je atezolizumab sa oprezom primeniti kod tih pacijenata, nakon pažljivog razmatranja potencijalnog odnosa koristi i rizika kod svakog pojedinačnog slučaja.

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom

Pacijenti sa NSCLC-om koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne sudove ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljivu na dobijenim snimcima, nisu bili uključeni u pivotalno kliničko ispitivanje IMpower150 nakon što je primećeno nekoliko slučajeva plućnog krvarenja sa smrtnim ishodom, koje je poznat faktor rizika kod lečenja bevacizumabom.

U nedostatku podataka, atezolizumab treba oprezno primenjivati u tim populacijama nakon pažljive evaluacije odnosa koristi i rizika za pacijenta.

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom kod EGFR+ pacijenata sa NSCLC-om kojima je bolest uznapredovala na terapijskom režimu kombinacije erlotiniba i bevacizumaba

U ispitivanju IMpower150 nema podataka o efikasnosti atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom kod EGFR+ pacijenata kojima je bolest uznapredovala tokom prethodne terapije kombinacijom erlotiniba i bevacizumaba.

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom kod HCC-a

Podaci prikupljeni kod pacijenata sa HCC-om, čiji je stadijum bolesti jetre B prema *Child-Pugh* klasifikaciji, koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa bevacizumabom vrlo su ograničeni, dok za pacijente sa HCC-om, čiji je stadijum bolesti jetre C prema *Child-Pugh* klasifikaciji trenutno nema dostupnih podataka.

Pacijenti na terapiji bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja i kod pacijenata sa HCC-om na terapiji atezolizumabom u kombinaciji sa bevacizumabom prijavljeni su slučajevi teškog krvarenja u gastrointestinalnom traktu, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata sa HCC-om potrebno je pre početka terapije kombinacijom atezolizumaba i bevacizumaba sprovesti skrining na varikozitete jednjaka i uvesti odgovarajuću terapiju u skladu sa kliničkom praksom. Primenu bevacizumaba potrebno je trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih tokom terapije kombinacijom (atezolizumaba sa bevacizumabom) dođe do krvarenja gradusa 3 ili 4. Potrebno je pročitati Sažetak karakteristika leka za bevacizumab.

Tokom terapije atezolizumabom u kombinaciji sa bevacizumabom može doći do razvoja dijabetes melitusa. Potrebno je da lekari prate vrednosti glukoze u krvi pre početka terapije atezolizumabom u kombinaciji sa bevacizumabom i periodično tokom terapije u skladu sa kliničkim preporukama.

Primena atezolizumaba kao monoterapije u prvoj liniji lečenja metastatskog NSCLC

Potrebno je da lekari uzmu u obzir odložen početak delovanja atezolizumaba pre nego što ga uvedu kao monoterapiju u prvoj liniji lečenja pacijenata sa NSCLC-om. Primećen je veći broj smrtnih ishoda u periodu od 2,5 meseca nakon randomizacije, praćen dugoročnim korisnim uticajem na preživljavanje uz atezolizumab u odnosu na hemioterapiju. Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan sa ranim smrtnim ishodima (videti odeljak 5.1).

Pacijenti isključeni iz kliničkih ispitivanja

Pacijenti sa sledećim stanjima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja: autoimunska bolest u anamnezi, pneumonitis u anamnezi, aktivne metastaze na mozgu, funkcionalni ECOG status ≥ 2 (osim pacijenata sa uznapredovalim NSCLC-om koji nisu bili pogodni za terapiju zasnovanu na platini), infekcija izazvana HIV

virusom, infekcija izazvana virusom hepatitisa B ili virusom hepatitisa C (za pacijente bez HCC-a), značajna kardiovaskularna bolest ili sa neadekvatnom hematološkom funkcijom i funkcijom ciljnih organa (engl. *end-organ*). Pacijenti koji su primili živu, atenuisanu vakcinu u periodu od 28 dana pre uključivanja; sistemske imunostimulatore u periodu od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u periodu od 2 nedelje pre uključivanja u studiju; peroralne ili intravenske antibiotike u periodu od 2 nedelje pre uključivanja u studiju bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

’
Ovaj lek sadrži polisorbitat 20. Jedna bočica leka Tecentriq, 840 mg/14 mL, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 5,6 mg polisorbitata 20, što odgovara 0,4 mg/mL. Jedna bočica leka Tecentriq, 1200 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 8 mg polisorbitata 20, što odgovara 0,4 mg/mL. Polisorbitat 20 može izazvati alergijske reakcije.

Kartica za pacijenta

Lekar koji propisuje lek mora razgovarati o rizicima terapije lekom Tecentriq sa pacijentom. Pacijent će dobiti Karticu za pacijenta i instrukcije da tu karticu uvek nosi sa sobom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija sa atezolizumabom. Pošto se atezolizumab eliminiše iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se nikakve metaboličke interakcije sa drugim lekovima.

Treba izbegavati primenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva pre početka primene atezolizumaba zbog njihovog potencijalnog ometanja farmakodinamske aktivnosti i efikasnosti atezolizumaba. Ipak, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se upotrebiti za lečenje imunski uzrokovanih neželjenih reakcija nakon početka primene atezolizumaba (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne mere kontracepcije tokom i 5 meseci nakon terapije atezolizumabom.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi atezolizumaba kod trudnica. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja atezolizumaba na razvoj i reprodukciju. Studije na životinjama pokazale su da inhibicija PD-L1/PD-1 puta na mišjim modelima trudnoće može dovesti do imunski uzrokovanog odbacivanja fetusa u razvoju i tako dovesti do smrti fetusa (videti odeljak 5.3). Ti rezultati ukazuju na potencijalni rizik, na osnovu mehanizma dejstva, da primena atezolizumaba tokom trudnoće može dovesti do oštećenja fetusa, uključujući veće stope pobačaja ili novorođenčadi koja su rođena mrtva.

Poznato je da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prolaze kroz placentalnu barijeru, a atezolizumab je IgG1; zbog toga atezolizumab ima potencijal da se prenese sa majke na fetus u razvoju.

Atezolizumab ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko zbog kliničkog stanja žene terapija atezolizumabom nije neophodna.

Dojenje

Nije poznato da li se atezolizumab izlučuje u majčino mleko. Atezolizumab je monoklonsko antitelo i trebalo bi da bude prisutan u prvom mleku i u malim koncentracijama nakon toga. Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Neophodno je doneti odluku da li da se prestane sa dojenjem ili da se prestane sa terapijom lekom Tecentriq, uzimajući u obzir prednosti dojenja za dete i prednosti terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o eventualnim uticajima atezolizumaba na plodnost. Nisu sprovedene studije reproduktivne i razvojne toksičnosti sa atezolizumabom; ipak, na osnovu studije toksičnosti ponovljene doze, u trajanju od 26 nedelja, atezolizumab je uticao na menstrualne cikluse pri procenjenoj vrednosti PIK-a približno 6 puta većoj od vrednosti PIK-a kod pacijenata koji su primali preporučenu dozu i slučajevi su bili reverzibilni (videti odeljak 5.3). Nije bilo uticaja na reproduktivne organe muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Tecentriq ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijentima koji osećaju umor savetuje se da ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama sve dok se simptomi ne povuku (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost primene atezolizumaba kao monoterapije zasniva se na objedinjenim podacima 5039 pacijenata sa različitim vrstama tumora. Najčešće neželjene reakcije (>10%) bile su umor (29,3%), smanjen apetit (20,1%), osip (19,7%), mučnina (18,8%), kašalj (18,2%), dijareja (18,1%), pireksija (17,9%), dispneja (16,6%), artralgiya (16,2%), pruritis (13,3%), astenija (13%), bol u leđima (12,2%), povraćanje (11,7%), infekcija urinarnog trakta (11%) i glavobolja (10,2%).

Bezbednost primene atezolizumaba u kombinaciji sa drugim lekovima, procenjivana je kod 4535 pacijenata sa različitim vrstama tumora. Najčešće neželjene reakcije ($\geq 20\%$) bile su anemija (36,8%), neutropenija (36,6%), mučnina (35,5%), umor (33,1%), alopecija (28,1%), osip (27,8%), dijareja (27,6%), trombocitopenija (27,1%), konstipacija (25,8%), smanjen apetit (24,7%) i periferna neuropatija (24,4%).

Primena atezolizumaba za adjuvantno lečenje NSCLC-a

Bezbednosni profil atezolizumaba u adjuvantnom lečenju populacije pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća (NSCLC) (ispitivanje IMpower010) u načelu je odgovarao sveukupnom objedinjenom bezbednosnom profilu leka kod primene u monoterapiji za lečenje uznapredovale bolesti. Ipak, incidenca imunski uzrokovanih neželjenih reakcija atezolizumaba u ispitivanju IMpower010 iznosila je 51,7%, u poređenju sa 38,4% u objedinjenoj populaciji sa uznapredovalom bolešću koja je primala monoterapiju. Tokom adjuvantnog lečenja nisu primećene nove imunski uzrokovane neželjene reakcije.

Primena atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom

U ispitivanju prve linije lečenja NSCLC-a (IMpower150), u grupi koja je primala četverostruki terapijski režim koji je uključivao atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin primećena je ukupno veća učestalost neželjenih događaja nego u grupi koja je primala atezolizumab, paklitaksel i karboplatin, uključujući događaje gradusa 3 i gradusa 4 (63,6% u odnosu na 57,5%), događaje gradusa 5 (6,1% u odnosu na 2,5%), neželjene događaje od posebnog značaja za atezolizumab (52,4% u odnosu na 48,0%) kao i neželjene događaje koji su doveli do prekida primene bilo kojeg od lekova u ispitivanju (33,8% u odnosu na 13,3%). Mučnina, dijareja, stomatitis, umor, pireksija, zapaljenje sluznice, smanjen apetit, smanjena telesna masa, hipertenzija i proteinurija prijavljeni su sa većom učestalošću (razlika $\geq 5\%$) kod pacijenata koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Drugi klinički značajni neželjeni događaji primećeni češće u grupi koja je primala atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin bili su epistaksa, hemoptiza i cerebrovaskularni insult, uključujući smrtno slučajeve.

Više detalja o ozbiljnim neželjenim reakcijama navedeno je u odeljku 4.4.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek, navedene u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC) i kategorijama učestalosti, prikazane su u Tabeli 3, za atezolizumab primenjen u monoterapiji ili

kombinovanoj terapiji. Tokom lečenja ovim lekovima u kombinovanoj terapiji mogu se javiti neželjene reakcije koje se javljaju na atezolizumab ili hemioterapiju kada se primenjuju kao monoterapija, čak i ako te reakcije nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima sa kombinovanom terapijom. Koriste se sledeće kategorije učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 3: Sažetak neželjenih reakcija koje se javljaju kod pacijenata lečenih atezolizumabom

Atezolizumab u monoterapiji		Atezolizumab u kombinovanoj terapiji
Infekcije i infestacije		
Veoma često	infekcija urinarnog trakta ^a	infekcija pluća ^b
Često		sepsa ^{aj}
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Veoma često		anemija, trombocitopenija ^b , neutropenija ^c , leukopenija ^f
Često	trombocitopenija ^d	limfopenija ^g
Retko	hemofagocitna limfohistiocitoza	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji imunskog sistema		
Često	reakcije na infuziju ^h	reakcije na infuziju ^h
Endokrini poremećaji		
Veoma često		hipotireoidizam ⁱ
Često	hipotireoidizam ⁱ , hipertireoidizam ^j	hipertireoidizam ^j
Povremeno	dijabetes melitus ^k , insuficijencija nadbubrežne žlezde ^l , hipofizitis ^m	hipofizitis ^m
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Veoma često	smanjen apetit	smanjen apetit
Često	hipokalemija ^{ae} , hiponatremija ^{af} , hiperglikemija	hipokalemija ^{ae} , hiponatremija ^{af} , hipomagnezemija ⁿ
Poremećaji nervnog sistema		
Veoma često	glavobolja	periferna neuropatija ^o , glavobolja
Često	periferna neuropatija ^o	sinkopa, vrtoglavica
Povremeno	<i>Guillain Barré</i> -ov sindrom ^p , meningoencefalitis ^q	
Retko	miastenični sindrom ^r , pareza lica, mijelitis	pareza lica
Poremećaji oka		
Retko	uveitis	
Kardiološki poremećaji		

Često	poremećaji perikarda ^{ao}	
Povremeno		poremećaji perikarda ^{ao}
Retko	miokarditis ^s	
Vaskularni poremećaji		
Veoma često		hipertenzija ^{ai}
Često	hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Veoma često	dispneja, kašalj	dispneja, kašalj, nazofaringitis ^{am}
Često	pneumonitis ^l , hipoksija ^{ag} , nazofaringitis ^{am}	disfonija
Gastrointestinalni poremećaji		
Veoma često	mučnina, povraćanje, dijareja ^u	mučnina, povraćanje, dijareja ^u , konstipacija
Često	kolitis ^v , bol u abdomenu, disfagija, orofaringealna bol ^w , suva usta	stomatitis, disgezija, kolitis ^v
Povremeno	pankreatitis ^x	
Retko	celijakija	celijakija
Hepatobilijarni poremećaji		
Često	povećane vrednosti AST, povećane vrednosti ALT, hepatitis ^y	povećane vrednosti AST, povećane vrednosti ALT
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Veoma često	osip ^z , pruritus	osip ^z , pruritus, alopecija ^{ah}
Često	suva koža ^{ap}	
Povremeno	teške neželjene reakcije na koži ^{ak} , psorijaza ^{an} , lihenoidni poremećaji ^{aq}	teške neželjene reakcije na koži ^{ak} , psorijaza ^{an}
Retko	pemfigoid	pemfigoid, lihenoidni poremećaji ^{aq}
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Veoma često	artralgija, bolovi u leđima	artralgija, mišićno-koštani bol ^{aa} , bolovi u leđima
Često	mišićno-koštani bol ^{aa}	
Povremeno	miozitis ^{ab}	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Često	povećane vrednosti kreatinina u krvi ^c	proteinurija ^{ac} , povećane vrednosti kreatinina u krvi ^c
Povremeno	nefritis ^{ad}	
Nepoznato	neinfektivni cistitis ^{al}	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Veoma često	pireksija, umor, astenija	pireksija, umor, astenija, periferni edem
Često	bolest slična gripu, drhtavica	
Ispitivanja		
Često		povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
Povremeno	povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi	

^a Zabeležene su i infekcije urinarnog trakta, cistitis, pijelonefritis, infekcija urinarnog sistema uzrokovana bakterijom *Escherichia coli*, bakterijske infekcije urinarnog sistema, infekcije bubrega, akutni pijelonefritis, hronični pijelonefritis, pijelitis, bubrežni apsces, streptokokna infekcija urinarnog trakta, uretritis, gljivične infekcije urinarnog sistema, pseudomonasne infekcije urinarnog trakta.

^b Zabeleženi su i pneumonija, bronhitis, infekcija donjih disajnih puteva, pleuralni izliv uzrokovan infekcijom, traheobronhitis, atipična pneumonija, apsces pluća, egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća uzrokovane infekcijom, parakancerozna pneumonija, piopneumotoraks, pleuralna infekcija, postoperativna pneumonija.

^c Zabeležene su i povećane vrednosti kreatinina u krvi, hiperkreatininemije.

^d Zabeleženi su i imunska trombocitopenija, trombocitopenija, smanjenje broja trombocita.

^e Zabeleženi su i neutropenija, smanjenje broja neutrofila, febrilna neutropenija, neutropenijska sepsa, granulocitopenija.

^f Zabeleženi su i smanjenje leukocita i leukopenija.

^g Zabeleženi su i limfopenija, smanjenje broja limfocita.

^h Zabeležene su i reakcije na infuziju, sindrom oslobađanja citokina, preosetljivost, anafilaksa.

ⁱ Zabeleženi su i pozitivni nalazi na antitela štitaste žlezde, autoimunski hipotireoidizam, autoimunski tireoiditis, smanjene vrednosti u krvi hormona koji stimuliše tireoidnu funkciju, povećane vrednosti u krvi hormona koji stimuliše tireoidnu funkciju, netireoidna bolest (eutiroidni sindrom), gušavost, hipotireoidizam, imunski uzrokovan hipotireoidizam, imunski uzrokovan tireoiditis, miksedem, primarni hipotireoidizam, poremećaj funkcije tireoidne žlezde, smanjene vrednosti hormona štitaste žlezde, izmenjeni rezultati testova tireoidne funkcije, tireoiditis, akutni tireoiditis, smanjene vrednosti tiroksina, smanjene vrednosti slobodnog tiroksina, povećane vrednosti slobodnog tiroksina, povećane vrednosti tiroksina, smanjene vrednosti trijodotironina, povećane vrednosti trijodotironina izmenjene vrednosti slobodnog trijodotironina, smanjene vrednosti slobodnog trijodotironina, povećane vrednosti slobodnog trijodotironina, tihi tireoiditis.

^j Zabeleženi su i hipertireoidizam, Bazedovljeva bolest, endokrina oftalmopatija, egzoftalmus.

^k Zabeleženi su i dijabetes melitus, dijabetes melitus tipa 1, dijabetesna ketoacidoza, ketoacidoza.

^l Zabeleženi su i adrenalna insuficijencija, smanjenje vrednosti kortikotropina u krvi, smanjene vrednosti glukokortikoida, primarna insuficijencija nadbubrežne žlezde, sekundarna insuficijencija nadbubrežne žlezde.

^m Zabeleženi su i hipofizitis, hipopituitarizam, sekundarna insuficijencija kore nadbubrežne žlezde i poremećaj regulacije temperature.

ⁿ Zabeleženi su i hipomagnezemija, smanjene koncentracije magnezijuma u krvi.

^o Zabeleženi su i periferna neuropatija, autoimunska neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija, herpes zoster, periferna motorna neuropatija, neuralgična amiotrofija, periferna senzomotorna neuropatija, toksična neuropatija, aksonska neuropatija, poremećaj lumbosakralnog plexusa, neuropatska artropatija, infekcije perifernih nerava, neuritis, imunski uzrokovana neuropatija.

^p Zabeleženi su i *Guillain Barré*-ov sindrom, uzlazna mlohava paraliza, demijelinizirajuća polineuropatija.

^q Zabeleženi su i encefalitis, autoimunski encefalitis, meningitis, aseptični meningitis, fotofobija.

^r Zabeležena je i miastenija gravis.

^s Zabeležen je i miokarditis, autoimunski miokarditis, imunski uzrokovan miokarditis.

^t Zabeleženi su i pneumonitis, pulmonalna infiltracija, imunski uzrokovana bolest pluća, bronhiolitis, imunski uzrokovan pneumonitis, intersticijalna bolest pluća, alveolitis, zasenčenja plućnog parenhima (plućni opacitet), plućna fibroza, pulmonalna toksičnost, radijacioni pneumonitis.

^u Zabeleženi su i dijareja, hitna potreba za pražnjenjem creva, učestalo pražnjenje creva, prekomerni gastrointestinalni motilitet.

^v Zabeleženi su i kolitis, autoimunski kolitis, ishemijski kolitis, mikroskopski kolitis, ulcerativni kolitis, diverzijski kolitis, eozinofilni kolitis, imunski uzrokovan enterokolitis.

^w Zabeleženi su i orofaringealna bol, nelagodnost u usnoj duplji i iritacija grla.

^x Zabeleženi su i autoimunski pankreatitis, pankreatitis, akutni pankreatitis, povećane vrednosti lipaza, povećane vrednosti amilaza.

^y Zabeleženi su i ascites, autoimunski hepatitis, hepatička cistoliza, hepatitis, akutni hepatitis, toksični hepatitis, hepatotoksičnost, imunski uzrokovan hepatitis, poremećaj funkcije jetre, lekovima uzrokovano oštećenje jetre,

insuficijencija jetre, steatoza jetre, hepatička lezija, oštećenje jetre, krvarenje iz variksa jednjaka, variks jednjaka, spontani bakterijski peritonitis.

^z Zabeleženi su i akne, plikovi dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, erupcije na koži uzrokovane lekom, ekcem, inficirani ekcem, eritem, eritem očnog kapka, osip očnog kapka, fiksna erupcija, folikulitis, furunkul, dermatitis šake, imunski uzrokovan dermatitis, plikovi na usnama, krvavi plikovi u ustima, sindrom palmarno-plantarne eritrosistezije, pemfigoid, osip, eritematozni osip, makularni osip, makulo-papularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, papuloskvamozni osip, pruritični osip, pustularni osip, vezikularni osip, dermatitis skrotuma, seboroični dermatitis, ekfolijacija kože, toksičnost kože, kožne ulceracije, osip na mestu vaskularnog pristupa.

^{aa} Zabeleženi su i mišićno-koštani bol, mialgija, bol u kostima.

^{ab} Zabeleženi su i miozitis, rabdomioliza, reumatska polimialgija, dermatomiozitis, mišićni apsces, prisustvo mioglobina u urinu, miopatija, polimiozitis.

^{ac} Zabeleženi su i proteinurija, prisustvo proteina u urinu, hemoglobinurija, odstupanja u rezultatima analize urina, nefrotski sindrom, albuminurija.

^{ad} Zabeleženi su i nefritis, autoimunski nefritis, *Henoch-Schonlein Purpura* nefritis, paraneoplastični glomerulonefritis, tubulointersticijski nefritis.

^{ae} Zabeleženi su i hipokalemija, smanjene koncentracije kalijuma u krvi.

^{af} Zabeleženi su i hiponatremija, smanjene koncentracije natrijuma u krvi.

^{ag} Zabeleženi su i hipoksija, smanjena zasićenost kiseonikom, snižen parcijalni pritisak kiseonika.

^{ah} Zabeleženi su i alopecija, madaroza, žarišna alopecija (*alopecia areata*), difuzna alopecija (*alopecia totalis*), hipotrihoza.

^{ai} Zabeleženi su i hipertenzija, povišen krvni pritisak, hipertenzivna kriza, povišen sistolni krvni pritisak, dijastolna hipertenzija, nedovoljno dobro kontrolisan krvni pritisak, hipertenzivna retinopatija, hipertenzivna nefropatija, esencijalna nefropatija, ortostatska hipertenzija.

^{aj} Zabeleženi su i sepsa, septički šok, urosepsa, neutropenična sepsa, plućna sepsa, bakterijska sepsa, sepsa uzrokovana bakterijama roda *Klebsiella*, abdominalna sepsa, sepsa uzrokovana gljivama roda *Candida*, sepsa uzrokovana bakterijama roda *Escherichia*, sepsa uzrokovana bakterijama roda *Pseudomonas*, stafilokokna sepsa.

^{ak} Zabeleženi su i bulozni dermatitis, ekfolijativni osip, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, generalizovani ekfolijativni dermatitis, toksična kožna erupcija, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima, toksična epidermalna nekroliza, kožni vaskulitis.

^{al} Zabeleženi su i neinfektivni cistitis i imunski posredovani cistitis.

^{am} Zabeleženi su i nazofaringitis, nazalna kongestija i rinoreja.

^{an} Zabeleženi su i psorijaza, psorijaziformni dermatitis.

^{ao} Zabeleženi su i perikarditis, perikardni izliv, srčana tamponada i konstriktivni perikarditis.

^{ap} Zabeležena je i suva koža, kseroza.

^{aq} Uključuje prijavljene slučajeve lihenoidne keratoze, *lichen sclerosus* i *lichen planus*.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Podaci u nastavku odražavaju podatke o značajnim neželjenim reakcijama kod monoterapije atezolizumabom u kliničkim studijama (videti odeljak 5.1). Podaci o značajnim neželjenim reakcijama kod primene atezolizumaba u kombinovanoj terapiji, navedeni su, ako su primećene klinički značajne razlike u odnosu na monoterapiju lekom atezolizumab. Smernice o lečenju ovih neželjenih reakcija opisane su u odeljcima 4.2 i 4.4.

Imunski uzrokovan pneumonitis

Pneumonitis se javio kod 3,0% (151/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Od ovih pacijenata kod troje je došlo do smrtnog ishoda. Medijana vremena do početka bila je 3,7 meseca (raspon od 3 dana do 29,8 meseci). Medijana trajanja bila je 1,7 meseci (raspon od 0 dana do 27,8+ meseci; „+” označava cenzurisane vrednosti). Pneumonitis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 41 (0,8%) pacijenata. Pneumonitis koji zahteva upotrebu kortikosteroida javio se kod 1,8% (92/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

Imunski uzrokovan hepatitis

Hepatitis se javio kod 1,7% (88/5039) pacijenata koji su primali monoterapiju atezolizumabom. Kod tri od 88 pacijenata došlo je do smrtnog ishoda. Medijana vremena do pojave bila je 1,4 meseci (u rasponu od 0 dana do 26,3 meseci). Medijana trajanja bila je 1 mesec (u rasponu od 0 dana do 52,1+ meseci; „+” označava

cenzurisanu vrednost). Hepatitis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 46 (0,9%) pacijenata. Hepatitis koji zahteva upotrebu kortikosteroida javio se kod 2,6% (130/5039) pacijenata koji su primali monoterapiju atezolizumabom.

Imunski uzrokovan kolitis

Kolitis se javio kod 1,2% (62/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 4,5 meseci (u rasponu od 15 dana do 36,4 meseca). Medijana trajanja bila je 1,4 meseca (raspon od 3 dana do 50,2+ meseci; „+“ označava cenzurisanu vrednost). Kolitis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 24 (0,5%) pacijenata. Kolitis koji je zahtevao primenu kortikosteroida javio se kod 0,6% (30/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju.

Imunski uzrokovane endokrinopatije

Poremećaji štitaste žlezde

Hipotireoidizam se javio kod 8,5% (427/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 4,2 meseci (raspon od 0 dana do 38,5 meseci). Hipotireoidizam se javio kod 17,4% (86/495) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju za adjuvantno lečenje NSCLC-a. Medijana vremena do pojave bila je 4,0 meseci (raspon od 22 dana do 11,8 meseci).

Hipertireoidizam se javio kod 2,4% (124/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 2,7 meseci (raspon od 0 dana do 24,3 meseca). Hipertireoidizam se javio kod 6,5% (32/495) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju za adjuvantno lečenje NSCLC-a. Medijana vremena do pojave bila je 2,8 meseci (raspon od 1 dana do 9,9 meseci).

Insuficijencija nadbubrežne žlezde

Insuficijencija nadbubrežne žlezde javila se kod 0,5% (25/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 6,2 meseci (raspon od 3 dana do 21,4 meseca). Insuficijencija nadbubrežne žlezde dovela je do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 2 (<0,1%) pacijenta. Insuficijencija nadbubrežne žlezde koja je zahtevala primenu kortikosteroida javila se kod 0,4% (20/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju.

Hipofizitis

Hipofizitis se javio kod <0,2% (9/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 5,3 meseca (raspon: 21 dan do 13,7 meseci). Kod šest (0,1%) pacijenta bilo je potrebno primeniti kortikosteroide, a terapija atezolizumabom je prekinuta kod 1 (<0,1%) pacijenta.

Hipofizitis se javio kod 1,4% (15/1093) pacijenata koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa paklitakselom, a zatim atezolizumab, zgusnute doze (engl. dose-dense) doksorubicin ili epirubicin i ciklofosfamid. Medijana vremena do nastanka iznosila je 3,8 meseci (raspon od 2,4 do 10,7 meseci). Kod 11 pacijenata (1,0%) bila je potrebna primena kortikosteroida. Lečenje atezolizumabom prekinuto je kod 7 (0,6%) pacijenata.

Hipofizitis se javio kod 0,8% (3/393) pacijenata koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Medijana vremena do početka bila je 7,7 meseci (raspon: 5,0 do 8,8 meseci). Kod dva pacijenta bilo je potrebno primeniti kortikosteroide.

Hipofizitis se javio kod 0,4% (2/473) pacijenata koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa nab-paklitakselom i karboplatinom. Medijana vremena do početka bila je 5,2 meseca (raspon: 5,1 do 5,3 meseca). Kod dva pacijenta bilo je potrebno primeniti kortikosteroide.

Dijabetes melitus

Dijabetes melitus javio se kod 0,6% (30/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 5,5 meseci (raspon od 3 dana do 29,0 meseci). Dijabetes melitus doveo je do trajnog prekida primene atezolizumaba kod <0,1% (3/5039) pacijenata. Kod četiri (< 0.1%) pacijenta bila je potrebna primena kortikosteroida.

Dijabetes melitus javio se kod 2,0% (10/493) pacijenata sa HCC-om koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa bevacizumabom. Medijana vremena do početka bila je 4,4 meseca (raspon od 1,2 meseca do 8,3 meseca). Nijedan slučaj dijabetesa melitusa nije doveo do prekida terapije atezolizumabom.

Imunski uzrokovan meningoencefalitis

Meningoencefalitis se javio kod 0,4% (22/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 15 dana (raspon od 0 dana do 12,5 meseci). Medijana trajanja je bila 24 dana (raspon od 6 dana do 14,5+ meseci; „+” označava cenzurisanu vrednost).

Meningoencefalitis koji je zahtevao primenu kortikosteroida javio se kod 0,2% (12/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab i kod 8 pacijenta (0,2%) je prekinuto lečenje atezolizumabom.

Imunski uzrokovane neuropatije

Guillain-Barré-ov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija

Guillain Barré-ov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija javili su se kod 0,1% (6/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 4,1 meseci (raspon od 18 dana do 8,1 mesec). Medijana trajanja bila je 8,0 meseci (raspon od 18 dana do 24,5+ meseci; „+” označava cenzurisanu vrednost). Guillain Barré-ov sindrom je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 1 pacijenta (<0,1%). Guillain Barré-ov sindrom koji je zahtevao primenu kortikosteroida javio se kod <0,1% (3/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju.

Imunski uzrokovana pareza lica

Pareza lica javila se kod < 0,1% (1/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vreme do nastupa iznosilo je 29 dana. Trajanje je iznosilo 1,1 mesec. Događaj nije zahtevao primenu kortikosteroida i nije doveo do prekida lečenja atezolizumabom.

Imunski uzrokovan mijelitis

Mijelitis se javio kod < 0,1% (1/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vreme do nastupa iznosilo je 3 dana. Događaj je zahtevao primenu kortikosteroida, ali nije doveo do prekida lečenja atezolizumabom.

Miastenični sindrom

Miastenija gravis javila se kod <0,1% (1/5039) pacijenata (uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom) koji su primali monoterapiju atezolizumabom. Medijana vremena do početka bilo je 2,6 meseca (raspon od 1,2 meseca do 4 meseca).

Imunski uzrokovan pankreatitis

Pankreatitis, uključujući povećane vrednosti amilaze i povećane vrednosti lipaze, javio se kod 0,8% (40/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Medijana vremena do početka bila je 5 meseci (raspon od 0 dana do 24,8 meseci). Medijana trajanja bila je 24 dana (raspon od 3 dana do 40,4+ meseci; „+” označava cenzurisanu vrednost). Pankreatitis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 3 (<0,1%) pacijenta. Pankreatitis koji je zahtevao primenu kortikosteroida javio se kod 0,2% (8/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju.

Imunski uzrokovan miokarditis

Miokarditis se javio kod <0,1% (5/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Kod jednog od tih 5 pacijenata zabeležen je smrtni ishod, i to u adjuvantnom lečenju NSCLC-a. Medijana vremena do početka bila je 3,7 meseci (raspon od 1,5 do 4,9 meseci), a medijana trajanja 14 dana (raspon od 12 dana do 2,8 meseci). Miokarditis je doveo do prekida terapije atezolizumabom kod 3 (<0,1%) pacijenta. Kod tri (<0,1%) pacijenta bila je potrebna primena kortikosteroida.

Imunski uzrokovan nefritis

Nefritis se javio kod 0,2% (11/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab. Medijana vremena do početka bila je 5,1 mesec (raspon od 3 dana do 17,5 meseci). Nefritis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 5 ($\leq$ 0,1%) pacijenta. Stanje 5 (0,1%) pacijenata zahtevalo je primenu kortikosteroida.

Imunski uzrokovan miozitis

Miozitis se javio kod 0,6% (32/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijana vremena do početka bila je 3,5 meseci (raspon od 12 dana do 11,5 meseci). Medijana trajanja bila je 3,2 meseca (raspon od 9 dana do 51,1+ mesec; „+” označava cenzurisanu vrednost). Miozitis je doveo do trajnog prekida primene atezolizumaba kod 6 (<0,1%) pacijenta. Kod deset pacijenata (0,1%) je bilo neophodno primeniti terapiju kortikosteroidinima.

Imunski uzrokovane teške neželjene reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*) javile su se kod 0,6% (30/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. Kod jednog od tih 30 pacijenata zabeležen je smrtni ishod. Medijana vremena do početka bila je 4,8 meseci (raspon od 3 dana do 15,5 meseci). Medijana trajanja bila je 2,4 meseca (raspon od 1 dana do 37,5+ meseca; „+” označava cenzurisanu vrednost). Teške neželjene reakcije na koži dovele su do prekida terapije atezolizumabom kod 3 (<0,1%) pacijenta. Teške neželjene reakcije na koži koje su zahtevale primenu sistemskih kortikosteroida javile su se kod 0,2% (9/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju.

Imunski uzrokovani poremećaji perikarda

Poremećaji perikarda javili su se u 1% (49/5039) pacijenata koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijana vremena do početka iznosila je 1,4 meseca (raspon od 6 dana do 17,5 meseci). Medijana trajanja iznosila je 2,5 meseci (raspon od 0 do 51,5+ meseci; „+” označava cenzurisanu vrednost). Poremećaji perikarda doveli su do prekida lečenja lekom Tecentriq kod 3 (<0,1%) pacijenata. Poremećaji perikarda koji su zahtevali primenu kortikosteroida javili su se kod 0,2% (7/5039) pacijenata.

Uticaji farmakološke grupe inhibitora kontrolnih tačaka imunskog sistema

Tokom lečenja drugim inhibitorima kontrolnih tačaka imunskog sistema zabeleženi su slučajevi sledećih neželjenih reakcija, a koji se mogu pojaviti i tokom lečenja atezolizumabom: egzokrina insuficijencija pankreasa.

Imunogenost

Prema podacima iz više kliničkih ispitivanja faze II i III, kod 13,1 % do 54,1% pacijenata su se tokom lečenja razvila antitela na lek (engl. *anti-drug antibodies, ADA*). Pacijenti kod kojih su se tokom lečenja razvila antitela na lek obično su imali lošiji opšti zdravstveni status i karakteristike bolesti na početku ispitivanja. Te nejednačenosti u pogledu početnog zdravstvenog statusa i karakteristika bolesti mogu uticati na tumačenje rezultata analiza farmakokinetike, efikasnosti i bezbednosti. Sprovedene su eksploratorne analize prilagođene za nejednačenosti u početnom zdravstvenom statusu i karakteristikama bolesti kako bi se procenio uticaj antitela na efikasnost. Te analize nisu isključile mogućnost smanjenja koristi u pogledu efikasnosti kod pacijenata kod kojih su se razvila antitela na lek u odnosu na pacijente kod kojih nije došlo

do njihovog razvoja. Medijana vremena do razvoja antitela na lek kretala se u rasponu od 3 nedelje do 5 nedelja.

Prema objedinjenim podacima prikupljenim kod pacijenata lečenih atezolizumabom u monoterapiji (N=3460) i onih lečenih kombinovanim terapijama (N=2285) zapažene su sledeće stope neželjenih događaja u populaciji pozitivnoj na antitela na lek u odnosu na populaciju negativnu na antitela na lek: 46,2% u odnosu na 39,4% za neželjene događaje 3 – 4. gradusa, 39,6% u odnosu na 33,3% za ozbiljne neželjene događaje, 8,5% u odnosu na 7,8% za neželjene događaje koji su doveli do prekida lečenja (kod monoterapije); 63,9% u odnosu na 60,9% za neželjene događaje 3 – 4. gradusa, 43,9% u odnosu na 35,6% za ozbiljne neželjene događaje, 22,8% u odnosu na 18,4% za neželjene događaje koji su doveli do prekida lečenja (kod kombinovane terapije). Međutim, na osnovu dostupnih podataka ne mogu se doneti čvrsti zaključci o mogućim obrascima neželjenih reakcija.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost atezolizumaba kod dece i adolescenata nije ustanovljena. U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod 69 pedijatrijskih pacijenata (< 18 godina) nisu zapaženi novi bezbednosni signali, a bezbednosni profil leka bio je uporediv sa onim uočenim kod odraslih.

Starije osobe

Sveukupno nisu primećene razlike u bezbednosti prilikom primene leka između pacijenata starosti od < 65 godina, 65 – 74 godine i 75 – 84 godine koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Podaci za pacijente starosti od ≥ 85 godina suviše su ograničeni da bi se mogli doneti smisleni zaključci o toj populaciji.

U kliničkom ispitivanju IMpower150, starost od ≥ 65 godina bila je povezana sa povećanim rizikom od razvoja neželjenih događaja kod pacijenata koji primaju atezolizumab u kombinaciji sa bevacizumabom, karboplatinom i paklitakselom.

Podaci o pacijentima starosti ≥ 75 godina iz ispitivanja IMpower150, IMpower133 i IMpower110 bili su suviše ograničeni da bi se mogli doneti zaključci o toj populaciji. U ispitivanju IPSOS u prvoj liniji lečenja pacijenata sa NSCLC-om nepogodnih za lečenje platinom sveukupno nisu zabeležene razlike u bezbednosnom profilu atezolizumaba primenjenog u monoterapiji za prvu liniju lečenja između pacijenata različitih uzrasnih podgrupa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema informacija o predoziranju atezolizumabom.

U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti zbog simptoma i znakova neželjenih reakcija, a treba i uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, monoklonska antitela i konjugati antitela, inhibitori PD-1/PDL-1 (programirani protein ćelijske smrti 1/ligand smrti 1).

ATC šifra: L01FF05

Mehanizam dejstva

Ligand programirane ćelijske smrti 1 (PD-L1) može se eksprimirati na tumorskim ćelijama i/ili ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor, i može da doprinese inhibiciji antitumorskog imunskog odgovora u tumorskom mikrokruženju. Vezivanje PD-L1 za PD-1 i B7.1 receptore koji se nalaze na T-ćelijama i antigen prezentujućim ćelijama suprimira citotoksičnu aktivnost T-ćelija, proliferaciju T-ćelija i stvaranje citokina.

Atezolizumab je humanizovano imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko antitelo, dobijeno Fc inženjeringom, koje se vezuje direktno za PD-L1 i omogućava dvostruku blokadu PD-1 i B7.1 receptora, prekidajući PD-L1/PD-1 posredovanu inhibiciju imunskog odgovora, uključujući reaktivaciju antitumorskog imunskog odgovora bez izazivanja ćelijske citotoksičnosti koja zavisi od antitela. Atezolizumab ne utiče na PD-L2/PD-1 interakciju omogućavajući održavanje PD-L2/PD-1 posredovanih inhibitornih signala.

Klinička efikasnost i bezbednost

Urotelijalni karcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomizovano ispitivanje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom koji su prethodno lečeni hemioterapijom

Otvorena, multicentrična, internacionalna, randomizovana studija faze III (IMvigor211) sprovedena je kako bi se procenile efikasnost i bezbednost atezolizumaba u poređenju sa hemioterapijom (vinflunin, docetaksel ili paklitaksel po izboru istraživača) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom, kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon lečenja hemioterapijom koja sadrži platinu. Iz ove studije bili su isključeni pacijenti koji su imali autoimunsku bolest u anamnezi, kao i aktivne ili zavisne od kortikosteroida metastaze na mozgu, kojima je data živa, atenuisana vakcina u periodu od 28 dana pre uključivanja i kojima su dati sistemski imunostimulatori u periodu od 4 nedelje ili sistemski imunosupresivi u periodu od 2 nedelje pre uključivanja. Procene tumora rađene su svakih 9 nedelja tokom prve 54 nedelje, a nakon toga svakih 12 nedelja. Uzorci tumora prospektivno su pregledani zbog određivanja PD-L1 ekspresije na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC), a rezultati su upotrebljeni kako bi se odredile podgrupe PD-L1 ekspresije za analize opisane u nastavku.

Uključen je ukupno 931 pacijent. Pacijenti su randomizovani (1:1) da primaju bilo atezolizumab ili hemioterapiju. Randomizacija je bila stratifikovana prema hemioterapiji (vinflunin u poređenju sa taksanom), statusom ekspresije PD-L1 na IC (<5% prema ≥5%), brojem prognostičkih faktora rizika (0 ili 1-

3) i metastazama na jetri (da ili ne). Prognostički faktori rizika obuhvatili su vreme od prethodne hemioterapije od <3 meseca, funkcionalni ECOG status >0 i vrednosti hemoglobina <10 g/dL.

Atezolizumab se primenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje. Nije bilo dozvoljeno smanjivanje doze atezolizumaba. Pacijenti su lečeni sve do gubitka kliničke koristi ili neprihvatljive toksičnosti prema proceni istraživača. Vinflunin u dozi od 320 mg/m² se primenjivao putem intravenske infuzije 1. dana svakog ciklusa od 3 nedelje sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Paklitaksel u dozi od 175 mg/m² se primenjivao putem intravenske infuzije tokom 3 sata 1. dana svakog ciklusa od 3 nedelje, sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Docetaksel u dozi od 75 mg/m² se primenjivao putem intravenske infuzije 1. dana svakog ciklusa od 3 nedelje sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Za sve lečene pacijente, medijana trajanja terapije bila je 2,8 meseci za grupu koja je primala atezolizumab, 2,1 mesec za grupe koje su primale vinflunin i paklitaksel i 1,6 meseci za grupu koja je primala docetaksel.

Demografske i početne karakteristike bolesti za populaciju primarne analize bile su dobro uravnotežene za sve terapijske grupe. Medijana starosti bila je 67 godina (raspon: 31 do 88), a 77,1% pacijenata bilo je muškog pola. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (72,1%), 53,9% pacijenata u grupi koja je primala hemioterapiju primalo je vinflunin, 71,4% pacijenata imalo je barem jedan nepovoljan prognostički faktor rizika, a 28,8% je imalo metastaze na jetri na početku. Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (45,6%) ili 1 (54,4%). Bešika je predstavljala primarno mesto tumora kod 71,1% pacijenata, a 25,4% pacijenata imalo je UC gornjeg trakta; 24,2% pacijenata primalo je samo prethodnu adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju koja sadrži platinu i kod njih je došlo do progresije u periodu od 12 meseci.

Primarni parametar praćenja ishoda efikasnosti u studiji IMvigor211 bilo je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarni parametri praćenja ishoda efikasnosti, koje je ocenjivao ispitivač na osnovu verzije 1.1 Kriterijuma za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), bili su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR). Poređenja u pogledu OS između terapijske grupe i kontrolne grupe u okviru IC2/3, IC1/2/3 i ITT (populacija planirana za lečenje, tj. svi uključeni ispitanici) bila su testirana pomoću hijerarhijskog postupka sa fiksnim nizom koraka na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa na dvostranom nivou od 5% na sledeći način: korak 1) IC2/3 populacija; korak 2) IC1/2/3 populacija; korak 3) populacija svih uključenih ispitanika. Statistička značajnost rezultata za OS u 2. koraku i 3. koraku mogla se formalno ispitati samo ako su rezultati u prethodnom koraku bili statistički značajni.

Medijana praćenja preživljavanja bila je 17 meseci. Primarna analiza studije IMvigor211 nije postigla primarni parametar praćenja ishoda - OS. Atezolizumab nije pokazao statistički značajnu korist za preživljavanje u poređenju sa hemioterapijom kod pacijenata sa prethodno lečenim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim UC-om. Prema unapred određenom hijerarhijskom redu testiranja, prvo je testirana populacija IC2/3 sa OS HR od 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; medijana OS od 11,1 prema 10,6 meseci za atezolizumab odnosno hemioterapiju). Stratifikovana *log-rank* p-vrednost bila je 0,41 i zbog toga se smatra da rezultati nisu statistički značajni u ovoj populaciji. Zbog toga nisu mogli da budu izvršeni formalni testovi statističke značajnosti za OS u populaciji IC1/2/3 ili populaciji svih potencijalnih ispitanika, a rezultati tih analiza bi se smatrali eksploratornim. Glavni rezultati u populaciji svih ispitanika predstavljeni su u Tabeli 4. *Kaplan-Meier*-ova kriva za OS u populaciji svih uključenih ispitanika predstavljena je na Slici 1.

Sprovedena je eksploratorna analiza ažuriranih podataka o preživljavanju, uz medijanu praćenja preživljavanja od 34 meseca u ITT populaciji. Medijana OS-a bila je 8,6 meseci (95% CI: 7,8; 9,6) u grupi lečenoj atezolizumabom i 8,0 meseci (95% CI: 7,2; 8,6) u onoj koja je primala hemioterapiju, uz odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) od 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). U skladu sa trendom zapaženim kod 12-mesečne primarne analize stope ukupnog preživljavanja (OS), u ITT populaciji zabeležene su numerički veće stope 24-mesečnog i 30-mesečnog OS-a kod pacijenata lečenih atezolizumabom u poređenju sa onima koji su primali hemioterapiju. Procenat pacijenata koji su bili živi nakon 24 meseca (procenjen *Kaplan-Meier*-ovom metodom) iznosio je 12,7% u grupi koja je primala hemioterapiju i 22,5% u onoj na terapiji atezolizumabom; dok je nakon 30 meseci (procenjen *Kaplan-Meier*-ovom metodom) taj procenat iznosio 9,8% u grupi koja je primala hemioterapiju i 18,1% u onoj na terapiji atezolizumabom.

Tabela 4: Sažetak rezultata efikasnosti kod svih uključenih ispitanika (IMvigor211)

Parametar praćenja efikasnosti	Atezolizumab (n = 467)	Hemioterapija (n = 464)
Primarni parametar praćenja efikasnosti		
OS*		
Broj smrtnih slučajeva (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifikovani [†] odnos rizika (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-mesečno OS (%)**	39,2%	32,4%
Sekundarni i eksploratorni parametri praćenja ishoda		
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)		
Broj događaja (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medijana trajanja PFS (meseći)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifikovani odnos rizika (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Broj pacijenata sa potvrđenim odgovorom (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Broj pacijenata kod kojih je bolest stabilna (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Medijana u mesecima***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST = Kriterijumi za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora v1.1.

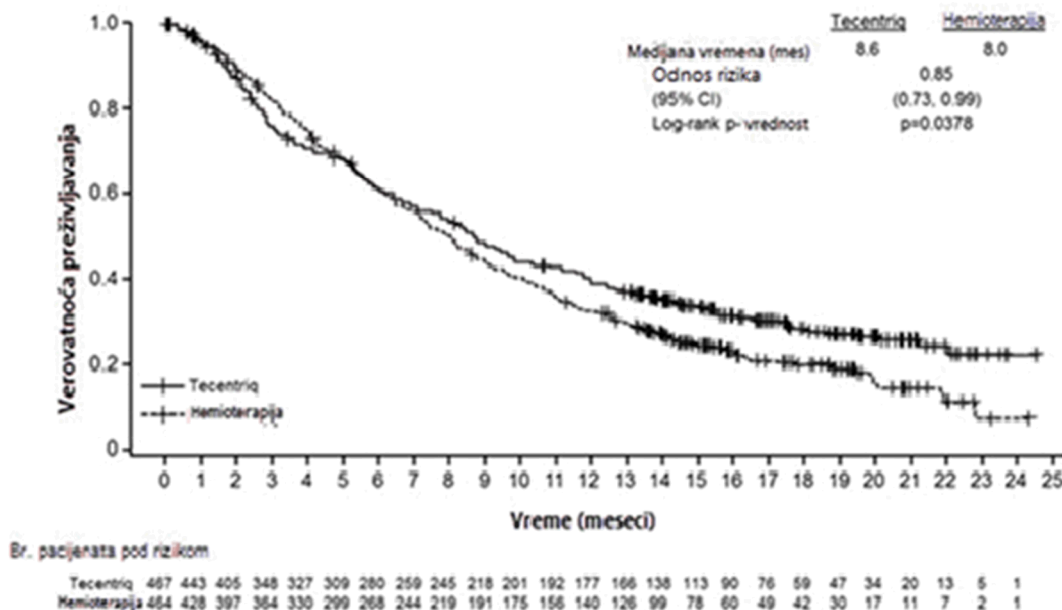
* Analiza OS sprovedena je u celokupnoj populaciji na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa i rezultat je samo u opisne svrhe ($p=0,0378$); u skladu sa prethodno navedenom hijerarhijom analize, *p*-vrednost za analizu OS u populaciji svih ispitanika ne može se smatrati statistički značajnom.

† Stratifikovano u odnosu na hemioterapiju (vinflunin u poređenju sa taksanom), status IC (<5% prema ≥5%), broj prognostičkih faktora rizika (0 prema 1–3), metastaze u jetri (da prema ne).

** Na osnovu *Kaplan-Meier*-ovoj procene

*** Odgovori su bili u toku kod 63% pacijenata sa odgovorom u grupi koja je primala atezolizumab i kod 21% pacijenata sa odgovorom u grupi koja je primala hemioterapiju.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Ispitivanje sa jednom grupom prethodno nelečenih pacijenata sa urotelijalnim karcinomom koji nisu pogodni za terapiju cisplatinom i pacijenata sa urotelijalnim karcinomom prethodno lečenih hemioterapijom

Multicentrično, međunarodno kliničko ispitivanje faze II, sa dve kohorte i jednom grupom, IMvigor210, sprovedeno je kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom (takođe poznatim kao urotelijalni karcinom bešike).

U studiju je bilo uključeno ukupno 438 pacijenata i sastojala se od dve kohorte pacijenata. Kohorta 1 obuhvatila je prethodno nelečene pacijente sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom koji nisu bili pogodni za primenu hemioterapije na bazi cisplatina ili su imali progresiju bolesti najmanje 12 meseci nakon neoadjuvantne ili adjuvantne hemioterapije koja je sadržala platinu. Kohorta 2 obuhvatila je pacijente koji su primili barem jedan režim hemioterapije na bazi platine za lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinom ili su imali progresiju bolesti unutar 12 meseci od neoadjuvantne ili adjuvantne hemioterapije koja je sadržala platinu.

U kohorti, 1119 pacijenata lečeno je atezolizumabom od 1200 mg putem intravenske infuzije svake 3 nedelje sve do progresije bolesti. Medijana starosti bila je 73 godine. Većina pacijenata bili su muškarci (81%), kao i pripadnici bele rase (91%).

Kohorta 1 obuhvatila je 45 pacijenata (38%) sa funkcionalnim ECOG statusom 0, 50 pacijenata sa (42%) sa funkcionalnim ECOG statusom 1, a 24 pacijenta (20%) sa funkcionalnim ECOG statusom, 35 pacijenata (29%) bez Bajorin faktora rizika (funkcionalni ECOG status ≥ 2 i visceralne metastaze), 66 pacijenata (56%) sa jednim Bajorin faktorom rizika i 18 pacijenata (15%) sa dva Bajorin faktora rizika, 84 pacijenta (71%) sa oštećenom funkcijom bubrega (stopa glomerularne filtracije [GFR] <60 mL/min), i 25 pacijenata (21%) sa metastazama na jetri.

Primarni parametar praćenja ishoda efikasnosti za kohortu 1 bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR) procenjena od strane nezavisnog tela (IRF) uz upotrebu RECIST verzija 1.1.

Primarna analiza izvršena je kada su svi pacijenti bili kontrolisani (praćeni) barem 24 nedelje. Medijana trajanje terapije bila je 15,0 nedelja, a medijana praćenja preživljavanja bila 8,5 meseci kod svih uključenih ispitanika. Prikazani su klinički relevantne ORR procenjeni od strane IRF u skladu sa RECIST v1.1; ipak, u poređenju sa unapred određenom istorijskom kontrolnom stopom odgovora od 10%, nije dostignut statistički značaj za primarni parametar praćenja ishoda. ORR potvrđene od strane IRF u skladu sa RECIST v1.1 bile su 21,9% (95% CI: 9,3, 40,0) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9, 29,0) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$, i 19,3% (95% CI: 12,7, 27,6) kod svih ispitanika. Medijana trajanja odgovora (DOR) nije dostignuta ni u podgrupama ekspresije PD-L1 ni kod svih uključenih ispitanika. Podaci za OS nisu bili u potpunosti procenjeni, a srazmera između pacijenata i događaja bila je približno 40%. Medijana OS za sve podgrupe pacijenata (ekspresija PD-L1 $\geq 5\%$ i $\geq 1\%$) i kod svih uključenih ispitanika bila je 10,6 meseci.

Ažurirana analiza izvršena je sa medijanom praćenja preživljavanja od 17,2 meseca za kohortu 1 i sažetak ove analize dat je u Tabeli 5. Medijana DOR nije dostignuta ni u jednoj podgrupi ekspresije PD-L1 niti kod svih ispitanika.

Tabela 5: Sažetak ažurirane efikasnosti (IMvigor210 kohorta 1)

Parametar praćenja efikasnosti	PD-L1 ekspresija $\geq 5\%$ na IC	PD-L1 ekspresija $\geq 1\%$ na IC	Svi ispitanici
ORR (procena IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (procena IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacijenti sa događajem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Medijana (meseci) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (procena IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacijenti sa događajem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Medijana (meseci) (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
Pacijenti sa događajem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Medijana (meseci) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1-godišnja stopa OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; IC = ćelije imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor; IRF = nezavisni subjekt za pregled; NE = nije moguće proceniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST = Kriterijumi za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora v1.1.

U vreme konačne analize za kohortu 1, pacijenti su imali srednje vreme praćenja preživljavanja od 96,4 meseca. Medijana OS je bila 12,3 meseca (95% CI: 6,0, 49,8) kod pacijenata sa ekspresijom PD L1 $\geq 5\%$ (pacijenata koji su uključeni u terapijsku indikaciju).

U kohorti 2, koprimaryni parametri praćenja ishoda efikasnosti bili su potvrđena ORR procenjena od strane IRF upotrebom RECIST v1.1 i ORR procenjena od strane istraživača prema modifikovanim kriterijumima

RECIST (mRECIST). Atezolizumabom u dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje sve do gubitka kliničke koristi lečeno je 310 pacijenata. Primarna analiza kohorte 2 izvršena je kada su svi pacijenti kontrolisani najmanje 24 nedelje. Studija je ispunila svoje koprimarne parametre praćenja ishoda u kohorti 2 i pokazala statistički značajne vrednosti ORR procenjene od strane IRF u skladu sa RECIST v1.1 i procenjene od strane istraživača u skladu sa mRECIST u poređenju sa unapred određenom istorijskom kontrolnom stopom odgovora od 10%.

Analiza je takode izvršena i uz medijanu praćenja preživljavanja od 21,1 mesec za kohortu 2. Potvrđene ORR prema IRF-RECIST v1.1 bile su 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq$ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq$ 1% i 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) kod svih ispitanika. ORR potvrđena od strane istraživača u skladu sa mRECIST bila je 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq$ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq$ 1%, i 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) kod svih uključenih ispitanika. Stopa kompletnog odgovora prema IRF-RECIST v 1.1 u populaciji svih uključenih ispitanika bila je 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). Za kohortu 2, medijana DOR nije dostignuta niti u podgrupi ekspresije PD-L1 niti kod svih ispitanika, ali je dostignuta kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\leq$ 1% (13,3 meseca; 95% CI 4,2; NE). Stopa OS nakon 12 meseci bila je 37% u populaciji svih uključenih ispitanika.

U vreme konačne analize za kohortu 2, pacijenti su imali srednje vreme praćenja preživljavanja od 46,2 meseca. Medijana OS je bila 11,9 meseci (95% CI: 9,0, 22,8) kod pacijenata sa ekspresijom PD L1 $\geq$ 5%, 9,0 meseci (95% CI: 7,1, 11,1) kod pacijenata sa ekspresijom PD L1 $\geq$ 1%, i 7,9 meseci (95 % CI: 6,7, 9,3) kod svih uključenih pacijenata.

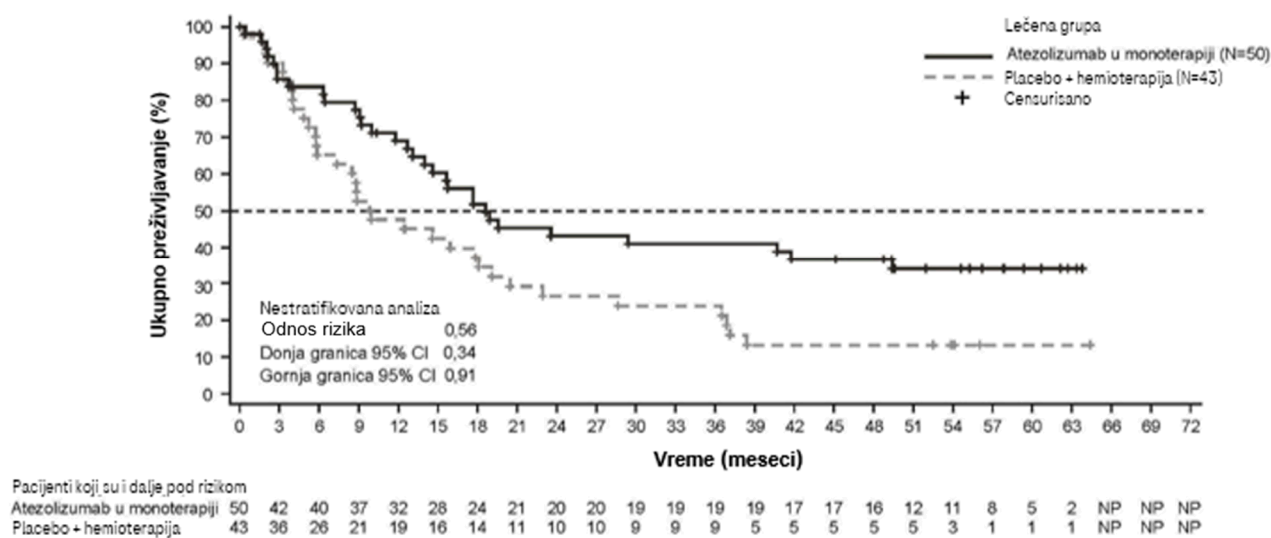
IMvigor130 (WO30070): Ispitivanje faze III u kome je ispitivana primena atezolizumaba u monoterapiji i u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži platinu kod pacijenata sa nelečenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom.

Multicentrično, randomizovano, placebo kontrolisano, delimično slepo (samo grupe A i C) ispitivanje faze III (IMvigor130) sprovedeno je radi procene efikasnosti i bezbednosti primene atezolizumaba istovremeno sa kombinovanom hemioterapijom zasnovanom na platini (tj. cisplatin ili karboplatin sa gemcitabinom) (grupa A) ili atezolizumaba u monoterapiji (grupa B, otvorena grupa) u odnosu na placebo sa kombinovanom hemioterapijom zasnovanom na platini (grupa C) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim UC-om koji prethodno nisu primili sistemsko lečenje za metastatsko stanje bolesti. Koprimarni parametri ishoda efikasnosti bili su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema proceni istraživača u grupi A u odnosu na grupu C te ukupno preživljavanje (OS) u grupi A u odnosu na grupu C, a zatim i u grupi B u odnosu na grupu C, analizirano hijerarhijski. U poređenju grupe A u odnosu na grupu C ukupno preživljavanje nije bilo statistički značajno pa se zbog toga nije moglo sprovedi dalje formalno testiranje u skladu sa unapred definisanim redosledom hijerarhijskog testiranja.

Na osnovu preporuke nezavisnog Komiteta za praćenje podataka (engl. *independent Data Monitoring Committee*, iDMC), a nakon ranog pregleda podataka o preživljavanju, uključivanje pacijenata koji su bili na monoterapiji atezolizumabom, a čiji su tumori imali nisku ekspresiju PD-L1 (manje od 5% imunskih ćelija daje pozitivnu reakciju na PD-L1 imunohistohemijsko bojenje koristeći VENTANA PD-L1 [SP142] test) je prekinuto pošto je uočeno smanjeno ukupno preživljavanje za ovu podgrupu pri neplaniranoj ranoj analizi. Međutim, to se dogodilo nakon što je velika većina pacijenata već bila uključena u tu podgrupu.

Od 719 pacijenata uključenih u grupu lečenu atezolizumabom u monoterapiji (n=360) i onu lečenu samo hemioterapijom (n=359), 50 odnosno 43 pacijenata nisu bili pogodni za lečenje cisplatinom prema *Galsky*-jevim kriterijumima i imali su tumore sa visokim nivoom ekspresije PD-L1 ($\geq$ 5% imunskih ćelija sa pozitivnom PD-L1 ekspresijom pri imunohistohemijskom bojenju koristeći VENTANA PD-L1 [SP142] test). U eksploratornoj analizi sprovedenoj u toj podgrupi pacijenata, nestratifikovani HR za OS iznosio je 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Medijana OS-a iznosila je 18,6 meseci (95% CI: 14,0; 49,4) u grupi koja je primala atezolizumab u monoterapiji u odnosu na 10,0 meseci (95% CI: 7,4; 18,1) u grupi koja je primala samo hemioterapiju (videti Sliku 2).

Slika 2: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja kod pacijenata koji nisu bili pogodni za lečenje cisplatinom, a čiji su tumori pokazivali visok nivo ekspresije PD-L1 (grupa B u odnosu na grupu C)



Nemikrocelularni kancer pluća

Adjuvantno lečenje NSCLC-a u ranom stadijumu

IMpower010 (GO29527): randomizovano ispitivanje faze III kod pacijenata sa resekiranim NSCLC-om nakon hemioterapije zasnovane na cisplatinu

Ispitivanje GO29527 (IMpower010) bilo je otvoreno, multicentrično, randomizovano ispitivanje faze III sprovedeno radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u adjuvantnom lečenju pacijenata sa NSCLC-om stadijuma IB (tumori veličine ≥ 4 cm) - IIIA (prema 7. izdanju klasifikacionog sistema Međunarodne unije za kontrolu raka/Američkog zajedničkog komiteta za kancer).

Za odabir pacijenata sa visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i koji odražavaju populaciju sa bolešću stadijuma II - IIIA prema 7. izdanju klasifikacijskog sistema koriste se sledeći kriterijumi:

Tumori veličine ≥ 5 cm; ili tumori bilo koje veličine praćeni statusom N1 ili N2; ili tumori koji prodiru u strukture grudnog koša (direktna invazija parijetalne pleure, zida grudnog koša, dijafragme, freničnog nerva, medijastinalne pleure, parijetalnog perikarda, medijastinuma, srca, velikih krvnih sudova, traheje, povratnog grkljanskog nerva, jednjaka, pršljenova, grebena); ili tumori koji zahvataju glavnu bronhiju < 2 cm distalno od grebena, ali ne zahvataju sam greben; ili tumori koji su praćeni atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom celih pluća; ili tumori sa zasebnim čvorom (vima) u istom režnju ili različitim ipsilateralom režnju od primarnog tumora.

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti koji su imali status N2 uz tumorsku invaziju medijastinuma, srca, velikih krvnih sudova, traheje, povratnog grkljanskog nerva, jednjaka, pršljenova ili grebena, ili zasebne tumorske čvorove u različitim ipsilateralom režnju.

Ukupno je 1280 uključenih pacijenata podvrgnuto potpunoj resekciji tumora i bilo pogodno za primanje do 4 ciklusa hemioterapije zasnovane na cisplatinu. Hemioterapijski režimi zasnovani na cisplatinu opisani su u Tabeli 6.

Tablela 6: Adjuvantni hemioterapijski režimi (IMpower010)

Adjuvantna hemioterapija zasnovana na cisplatinu: cisplatin 75 mg/m ² intravenski 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa jednim od sledećih terapijskih režima	vinorelbin u dozi od 30 mg/m ² intravenski 1. i 8. dana
	Docetaksel u dozi od 75 mg/m ² intravenski 1. dana
	gemcitabin u dozi od 1250 mg/m ² intravenski 1. i 8. dana
	pemetreksed u dozi od 500 mg/m ² intravenski 1. dana (neskvamozni kancer)

Nakon završetka hemioterapije zasnovane na cisplatinu (do 4 ciklusa), ukupno 1005 pacijenata bilo je randomizovano u odnosu 1:1 za primanje atezolizumaba (grupa A) ili najbolje potporne nege (grupa B). Atezolizumab se primenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg i.v. infuzijom svake 3 nedelje tokom 16 ciklusa, osim ako nije došlo do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana prema polu, stadijumu bolesti, histološkom tipu i ekspresiji PD-L1.

Pacijenti nisu bili uključeni u ispitivanje ako su imali autoimunsku bolest u anamnezi; ako su primili živu, atenuisanu vakcinu u roku od 28 dana pre randomizacije; ako su primili sistemske imunostimulatore u roku od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u roku od 2 nedelje pre randomizacije. Procene tumorskog odgovora sprovodile su se na početku faze randomizacije, a zatim svaka 4 meseca tokom prvih godinu dana nakon 1. dana 1. ciklusa. Nakon toga su se sprovodile svakih 6 meseci do 5. godine, a zatim jednom godišnje.

Demografske i početne karakteristike bolesti u ITT populaciji bile su dobro ujednačene između lečenih grupa. Medijana uzrasta iznosila je 62 godine (raspon: 26 – 84), a 67% pacijenata bili su muškarci. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (73%), a njih 24% bili su Azijati. Većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (78%), a početni funkcionalni ECOG status pacijenta iznosio je 0 (55%) ili 1 (44%). Sveukupno je 12% pacijenata imalo bolest stadijuma IB, njih 47% imalo je bolest stadijuma II, a njih 41% bolest stadijuma IIIA. Procenat pacijenata čiji su tumori pokazivali nivo ekspresije PD-L1 na tumorskim ćelijama $\geq$ 1% odnosno $\geq$ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD-L1 (SP263), iznosio je 55% odnosno 26%.

Primarni parametar ishoda efikasnosti bio je preživljavanje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) prema proceni istraživača. DFS se definisao kao vreme od datuma randomizacije do datuma nastanka bilo kojeg od sledećih događaja: prvog dokumentovanog recidiva bolesti, novog primarnog NSCLC-a ili smrti zbog bilo kog uzroka, što god je nastupilo prvo. Primarni cilj za efikasnost bio je proceniti DFS u populaciji pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq$ 1% na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA. Ključni sekundarni ciljevi za efikasnost bili su proceniti DFS u populaciji pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq$ 50% na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA te ukupno preživljavanje (OS) u ITT populaciji.

U trenutku sprovođenja interim analize DFS-a postignut je primarni parametar ishoda u ispitivanju. U analizi pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq$ 50% na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK (n = 209) primećeno je poboljšanje DFS-a u grupi lečenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpurnu negu. Rezultati su bili dosledni u trenutku sprovođenja završne analize DFS-a uz medijanu trajanja praćenja od 65 meseci.

Ključni rezultati efikasnost DFS-a i OS-a u populaciji pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq$ 50% na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK sažeto su prikazani u Tabeli 7. *Kaplan-Meier*-ova kriva DFS-a prikazana je na Slici 3.

Tablica 7: Sažetak rezultata za efikasnost u populaciji pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq$ 50% na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK (IMpower010)

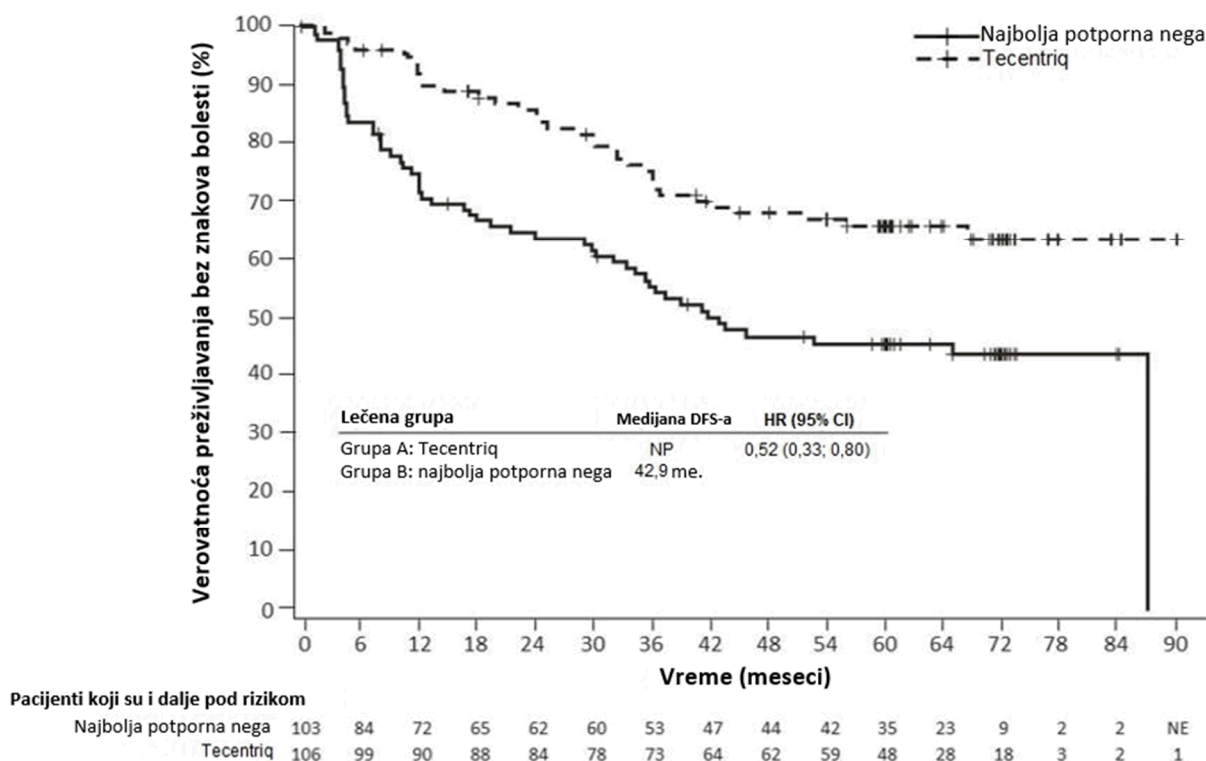
Parametar praćenja efikasnosti	Grupa A (atezolizumab)	Grupa B (najbolja potporna nega)
<i>DFS prema proceni istraživača</i>[*]	n = 106	n = 103
Broj događaja (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Medijana trajanja DFS-a (meseci)	NP	42,9
95% CI	(NP)	(32,0; NP)
Stratifikovan odnos rizika (95% CI)	0,52 (0,33; 0,80)	
<i>OS</i>[*]	n=106	n=103
Broj događaja (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Medijana OS-a (meseci)	NP	87,1
95% CI	(NP)	(72,0; NP)
Stratifikovan [†] odnos rizika (95% CI)	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS = preživljavanje bez znakova bolesti; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se proceniti.

* Analiza ažuriranih podataka za DFS i OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 26. januara 2024.

† Stratifikovano prema stadijumu bolesti, polu i histologiji.

Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez znakova bolesti u populaciji pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK (IMpower010)



Poboljšanje DFS-a primećeno u grupi lečenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpornu negu dosledno je zabeleženo u većini unapred specifikovanih podgrupa unutar populacije pacijenata sa nivoom ekspresije PD-L1 $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama i bolešću stadijuma II - IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK, uključujući i pacijente sa neskvamoznim NSCLC-om (nestratifikovan HR: 0,40; 95% CI: 0,23; 0,70; medijana DFS-a: NP naspram 36,8 meseci) i one sa skvamoznim NSCLC-om (nestratifikovan HR: 0,67; 95% CI: 0,34; 1,32; medijana DFS-a nije se mogla proceniti).

Prva linija lečenja uznapredovalog NSCLC-a

IMpower150 (GO29436): Randomizovano ispitivanje faze III sprovedeno kod pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju, u kombinaciji sa paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega.

Ispitivanje IMpower150 predstavlja otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizovano ispitivanje faze III, sprovedeno radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u kombinaciji sa paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega, kod pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti koji su imali autoimunska bolest u anamnezi, koji su primili živu, atenuisanu vakcinu unutar 28 dana pre randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore u periodu od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u periodu od 2 nedelje pre randomizacije, koji su imali aktivne ili

nelečene metastaze u centralnom nervnom sistemu (CNS), kao ni oni koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne sudove ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljive na snimcima. Procene tumorskog odgovora sprovodile su se na svakih 6 nedelja tokom prvih 48 nedelja nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim na svakih 9 nedelja. Uzorci tumora su procenjivani kako bi se utvrdila PD-L1 ekspresija na tumorskim ćelijama (engl. *tumour cells*, TC) i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (engl. *tumour-infiltrating immune cells*, IC), a dobijeni rezultati su se koristili za definisanje podgrupa pacijenata prema PD-L1 ekspresiji za analize opisane u nastavku.

Ukupno su bila uključena 1202 pacijenta, koja su randomizovana (1:1:1) da primaju jedan od terapijskih režima opisanih u Tabeli 8. Randomizacija je bila stratifikovana prema polu, prisustvu metastaza na jetri i tumorskoj PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor.

Tabela 8: Intravenski terapijski režimi (IMpower150)

Terapijski režim	Terapija u početnoj fazi (četiri ili šest 21-dnevnih ciklusa)	Terapija održavanja (21-dnevni ciklusi)
A	Atezolizumab ^a (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (PIK 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (PIK 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg telesne mase)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg telesne mase) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (PIK 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg telesne mase)

^a Atezolizumab se primenjuje do gubitka kliničke koristi prema proceni ispitivača.

^b Početna doza paklitaksela za pacijente azijskog porekla/etničke pripadnosti iznosila je 175 mg/m² zbog većeg ukupnog nivoa hematoloških toksičnosti kod pacijenata iz azijskih zemalja u odnosu na pacijente iz ostalih zemalja.

^c Paklitaksel i karboplatin primenjuju se dok se ne završi 4 ili 6 ciklusa lečenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, šta god nastupi pre.

^d Bevacizumab se primenjuje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

Demografske i početne karakteristike bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između lečenih grupa. Medijana starosti iznosila je 63 godine (raspon: 31 – 90), a 60% pacijenata bili su muškarci. Većina pacijenata bila je bele rase (82%). Približno 10% pacijenata imalo je poznatu EGFR mutaciju, 4% ih je imalo poznate ALK translokacije, 14% pacijenata imalo je metastaze na jetri na početku ispitivanja, a većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (80%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (43%) ili 1 (57%). Pedeset i jedan posto (51%) pacijenata imalo je PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ na tumorskim ćelijama ili $\geq 1\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor, dok je 49% bolesnika imalo tumorsku PD-L1 ekspresiju $< 1\%$ na tumorskim ćelijama i $< 1\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor.

U trenutku sprovođenja završne analize podataka za PFS, medijana praćenja pacijenata iznosila je 15,3 meseci. U ITT populaciji, koja uključuje i pacijente sa EGFR mutacijama ili ALK translokacijama, za koje je bilo potrebno da su prethodno primali inhibitore tirozin kinaze, zabeleženo je klinički značajno poboljšanje PFS-a u grupi B u odnosu na grupu C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72; medijana PFS-a: 8,3 naspram 6,8 meseci).

U trenutku sprovođenja *interim* analize podataka za OS, medijana praćenja pacijenata iznosila je 19,7 meseci. Ključni rezultati te analize, kao i analize ažuriranih podataka za PFS u ITT populaciji, sažeto su prikazani u Tabelama 9 i 10. *Kaplan-Meier*-ova kriva OS-a u ITT populaciji prikazana je na Slici 4. Slika 5 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podgrupama prema PD-L1 ekspresiji. Na Slikama 6 i 7 prikazani su i ažurirani rezultati za PFS.

Tabela 9: Sažetak ažuriranih rezultata za efikasnost u ITT populaciji (IMpower150)

Primarni parametri praćenja efikasnosti	Grupa A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Grupa B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)	Grupa C (bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
Sekundarni parametri praćenja[#]			
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Broj događaja (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Medijana trajanja PFS-a (meseći)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifikovani odnos rizika ^{†^} (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-vrednost ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-mesečni PFS (%)	24	38	20
Interim analiza podataka za OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Broj smrtnih slučajeva (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifikovan odnos rizika ^{†^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-vrednost ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-mesečni OS (%)	84	85	81
12-mesečni OS (%)	66	68	61
Ukupan najbolji odgovor prema proceni istraživača^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Dužina trajanja odgovora prema proceni istraživača* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Medijana u mesecima	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#]Primarni parametri praćenja efikasnosti bili su PFS i OS koji su analizirani u ITT populaciji „divljeg tipa“ (engl. *wild-type*, WT), odnosno populaciji koja ne uključuje pacijente sa EGFR mutacijama ili ALK translokacijama.

¹Na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa.

²Samo u informativne svrhe; poređenja između grupe B i grupe C, kao i između grupe A i grupe C u ITT populaciji nisu još bila formalno testirana prema unapred specifikovanoj hijerarhijskoj analizi.

³Ukupan najbolji odgovor za potpuni odgovor i delimičan odgovor.

[†]Stratifikovano prema polu, prisustvu metastaza na jetri i tumorskoj PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor.

[^]Grupa C je poredbeni grupa za sve odnose rizika.

* Analiza ažuriranih podataka za PFS i *interim* analiza podataka za OS u trenutku preseka podataka iz kliničke studije: 22. januara 2018.

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterijum za procenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; DOR = dužina trajanja odgovora; OS = ukupno preživljavanje.

Tabela 10: Sažetak ažuriranih rezultata efikasnosti za grupu A u odnosu na grupu B u ITT populaciji (IMpower150)

Primarni parametri praćenja efikasnosti	Grupa A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Grupa B (atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Broj događaja (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Medijana trajanja PFS-a (mesece)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifikovan odnos rizika [†] (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-vrednost ^{1,2}	< 0,0001	
Interim analiza podataka za OS*	n = 402	n = 400
Broj smrtnih slučajeva (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Medijana vremena do događaja (mesece)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifikovan odnos rizika [†] (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-vrednost ^{1,2}	0,3000	

¹ Na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa.

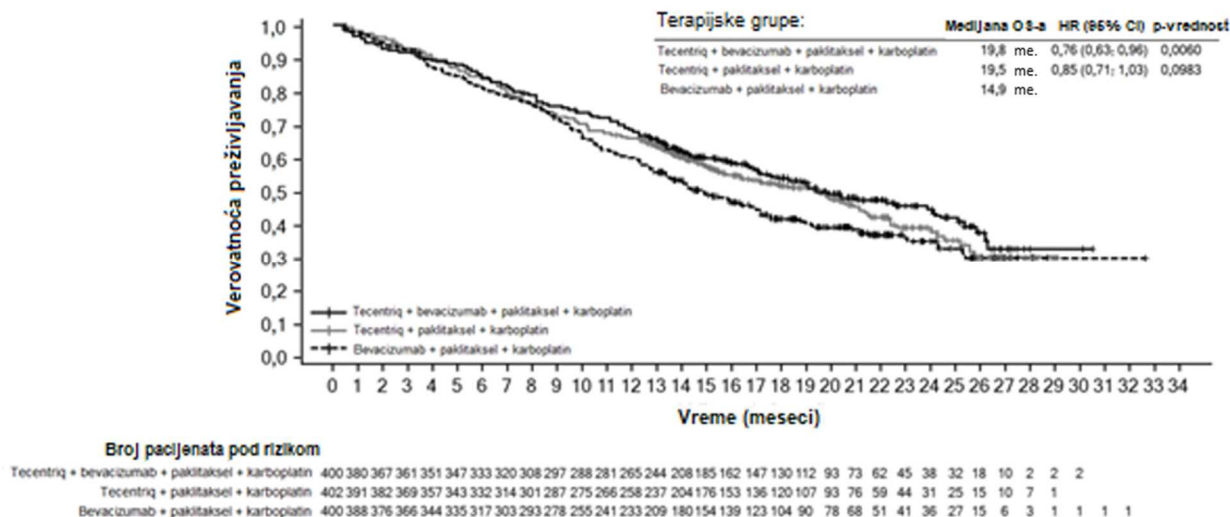
² Samo u informativne svrhe; poređenja između grupe A i grupe B u ITT populaciji nisu bila obuhvaćena unapred specifikovanim hijerarhijskim analizom.

[†] Stratifikovano prema polu, prisustvu metastaza na jetri i PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor.

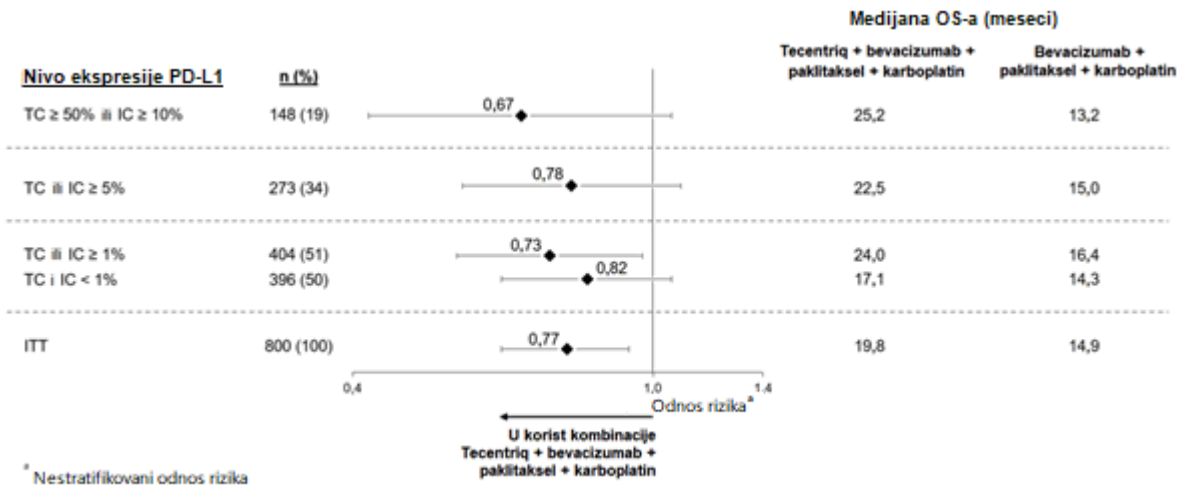
* Analiza ažuriranih podataka za PFS i *interim* analiza podataka za OS u trenutku preseka podataka kliničke studije: 22. januara 2018.

[^] Grupa A je poredbeni grupa za sve odnose rizika

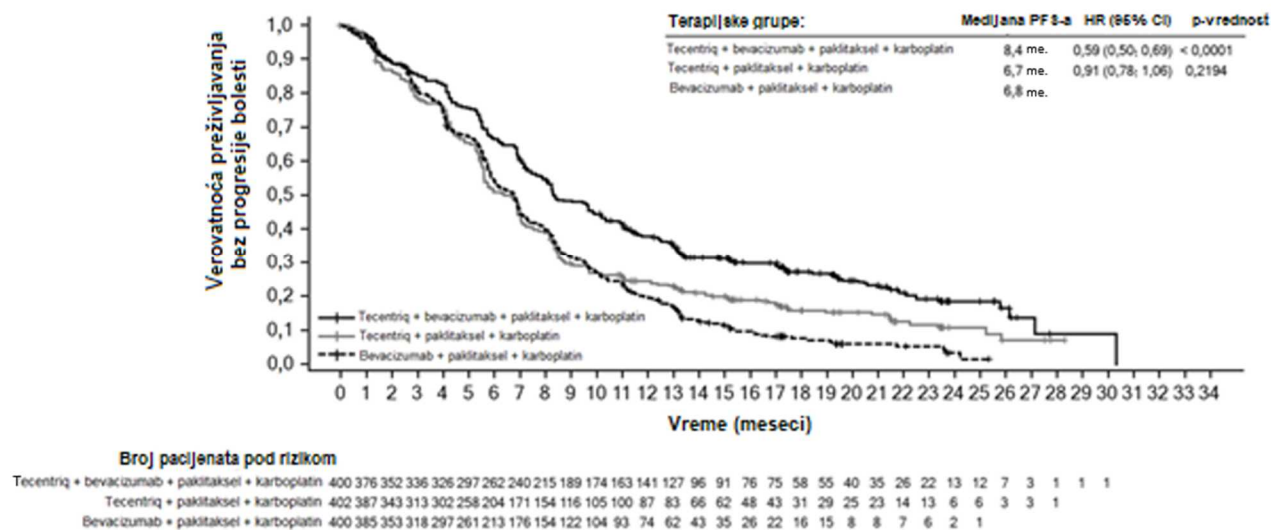
Slika 4: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja u ITT populaciji (IMpower150)



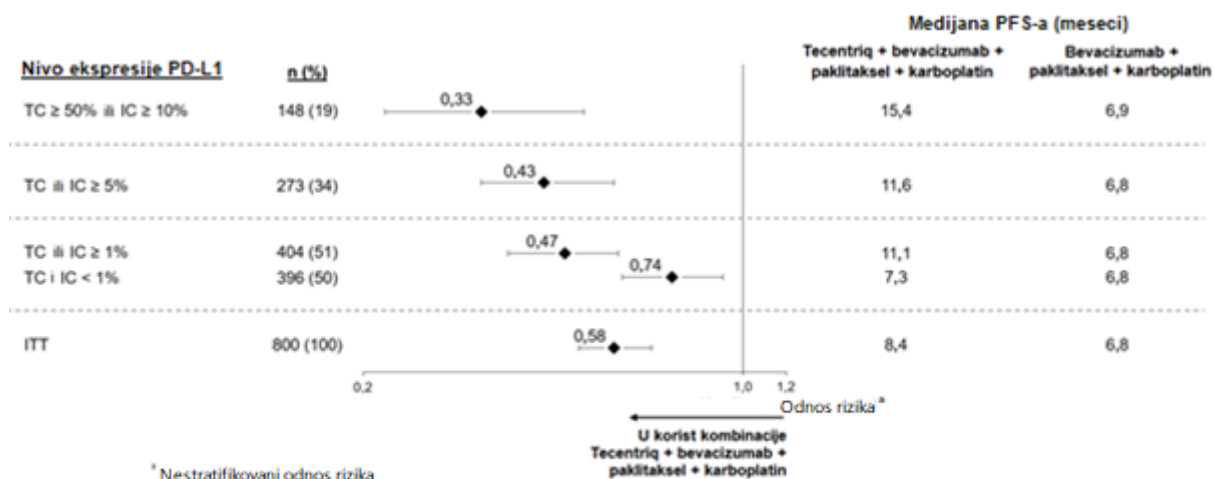
Slika 5: Grafički prikaz (engl. *forest plot*) za ukupno preživljavanje prema PD-L1 ekspresiji u ITT populaciji, grupa B u odnosu na grupu C (IMpower150)



Slika 6: Kaplan-Meier-ova kriva PFS-a u ITT populaciji (IMpower150)



Slika 7: Grafički prikaz (engl. *forest plot*) za preživljavanje bez progresije bolesti prema PD-L1 ekspresiji u ITT populaciji, grupa B u odnosu na grupu C (IMpower150)



U grupi B u odnosu na grupu C, analize podataka za unapred specificirane podgrupe iz *interim* analize OS-a, pokazale su poboljšanje OS-a kod pacijenata sa EGFR mutacijama ili ALK translokacijama (odnos rizika [HR] od 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; medijana OS nije postignuta naspram 17,5 meseci) kao i kod onih sa metastazama na jetri (HR od 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; medijana OS 13,3 naspram 9,4 meseci). Takođe, primećena su poboljšanja PFS-a kod pacijenata sa EGFR mutacijama ili ALK translokacijama (HR od 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; medijana PFS 10,0 naspram 6,1 meseci) i sa metastazama na jetri (HR od 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; medijana PFS 8,2 naspram 5,4 meseci). Rezultati za OS bili su slični u podgrupi pacijenata starosti < 65 godina i podgrupi pacijenata starosti ≥ 65 godina. Podaci za pacijente starosti ≥ 75 godina suviše su ograničeni da bi se mogli doneti zaključci o toj populaciji. Ni za jednu analizu podgrupa nije bilo planirano formalno statističko testiranje.

IMpower130 (GO29537). Randomizovano ispitivanje faze III sprovedeno kod pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju, u kombinaciji sa nab-paklitakselom i karboplatinom

Ispitivanje GO29537 (IMpower 130) bilo je otvoreno, randomizovano ispitivanje faze III sprovedeno radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u kombinaciji sa nab-paklitakselom i karboplatinom kod pacijenata sa metastatskim neskvamoznim NSCLC-om, koji prethodno nisu primali hemioterapiju. Pacijenti sa EGFR mutacijama ili izmenama u redosledu baza u genu ALK prethodno su morali da budu lečeni inhibitorima tirozin kinaze.

Pacijentima je stadijum bolesti bio određen prema 7. izdanju klasifikacije Američkog zajedničkog komiteta za kancer (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*). U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti koji su imali autoimunska bolest u anamnezi, koji su primili živu atenuisanu vakcinu u roku od 28 dana pre randomizacije, koji su primili imunostimulatore u roku od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u roku od 2 nedelje pre randomizacije, kao ni oni koji su imali aktivne ili nelečene metastaze u centralnom nervnom sistemu (CNS). U ispitivanju nisu mogli da učestvuju pacijenti koji su prethodno bili na terapiji agonistima CD137 ili terapijama koje blokiraju kontrolne tačke imunskog sistema (terapijska anti-PD-1 i anti-PD-L1 antitela). Međutim, mogli su se uključiti pacijenti koji su prethodno primali inhibitore CTLA-4, pod uslovom da su poslednju dozu primili najmanje 6 nedelja pre randomizacije i da u anamnezi nisu imali teške imunske uzrokovane neželjene događaje izazvane primenom inhibitora CTLA-4 (Gradus 3 i 4 prema NCI CTCAE kriterijumima). Procene tumorskog odgovora sprovodile su se na svakih 6 nedelja tokom prvih 48 nedelja nakon 1. ciklusa, a zatim na svakih 9 nedelja. Uzorci tumora su se procenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD-L1 na tumorskim ćelijama (TC) i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC), a dobijeni

rezultati su se koristili za definisanje podgrupa pacijenata na osnovu PD-L1 ekspresije za analize opisane u nastavku.

Pacijenti koji su učestvovali u ispitivanju, uključujući one sa EGFR mutacijama ili izmenama u redosledu baza u genu ALK, bili su randomizovani u odnosu 2:1 tako da primaju jedan od terapijskih režima opisanih u Tabeli 11. Randomizacija je bila stratifikovana prema polu, prisustvu hepatičnih metastaza i PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama (TC) i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC). Pacijenti koji su primali terapijski režim B mogli su nakon progresije bolesti da pređu u drugu grupu i da prime lek atezolizumab kao monoterapiju.

Tabela 11: Intravenski terapijski režimi (IMpower130)

Terapijski režim	Indukciona terapija (četiri ili šest ciklusa od 21 dan)	Terapija održavanja (ciklusi od 21 dan)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (PIK 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (PIK 6) ^c	Najbolja suportivna nega ili pemetreksed

^a Atezolizumab se primenjuje do gubitka kliničkog benefita prema proceni istraživača.

^b Nab-paklitaksel se primenjuje 1, 8. i 15. dana svakog ciklusa.

^c Nab-paklitaksel i karboplatin primenjuju se dok se ne završi 4 – 6 ciklusa terapije, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, šta god nastupi pre.

Demografske i karakteristike bolesti na početku studije u ispitivanoj populaciji, koja je definisana kao ITT populacija sa tumorom „divljeg tipa“ (ITT-WT) (n=679) bile su dobro ujednačene između terapijskih grupa. Medijana starosti bila je 64 godine (raspon: 18 – 86 godina). Većina pacijenata bila je muškog pola (59%) i pripadnici bele rase (90%), 14,7% pacijenata imalo je hepatične metastaze na početku ispitivanja, a većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (90%). Većina pacijenata imala je početni funkcionalni ECOG status 1 (59%) i PD-LI ekspresiju < 1% (približno 52%). Među 107 pacijenata iz grupe B koji su nakon početne terapije kao odgovor imali stabilnu bolest, delimičan odgovor ili potpuni odgovor, njih 40 prešlo je na terapiju održavanja pemetreksedom.

Primarna analiza obuhvatila je sve pacijente osim onih sa EGFR mutacijama ili izmenama u redosledu baza u genu ALK, koji su se definisali kao ITT populacija sa tumorom „divljeg tipa“ (ITT- WT) (n=679). Medijana praćenja preživljavanja pacijenata iznosila je 18,6 meseci i zabeleženo je produženje OS-a i PFS-a kod pacijenata koji su primali atezolizumab, nab-paklitaksel i karboplatin u odnosu na kontrolnu grupu. Ključni rezultati sažeto su prikazani u Tabeli 12, a *Kaplan-Meierove* krive za OS i PFS prikazane su na Slici 8, odnosno Slici 10. Eksploratorni rezultati za OS i PFS za podgrupe pacijenata prema PD-LI ekspresiji prikazani su na Slici 9, odnosno Slici 11. Kod pacijenata sa metastazama u jetri nije zabeleženo produženje PFS-a niti OS-a uz atezolizumab, nab-paklitaksel i karboplatin u odnosu na nab-paklitaksel i karboplatin (HR za PFS: 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47; HR za OS: 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72).

Pedeset i devet posto (59%) pacijenata u grupi koja je dobijala nab-paklitaksel i karboplatin, nakon progresije bolesti primalo je neki oblik antikancerske imunoterapije, što uključuje i pacijente koji su prešli na terapiju atezolizumabom (41% svih pacijenata), u poređenju sa 7,3% pacijenata u grupi koja je primala atezolizumab, nab-paklitaksel i karboplatin.

U eksploratornoj analizi sa dužim praćenjem (medijana: 24,1 mesec) medijana OS-a za obe grupe ostala je nepromenjena u odnosu na primarnu analizu, uz HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabela 12: Sažetak rezultata efikasnosti u primarnoj analizi podataka iz ispitivanja IMpower130 (ITT – WT populacija)

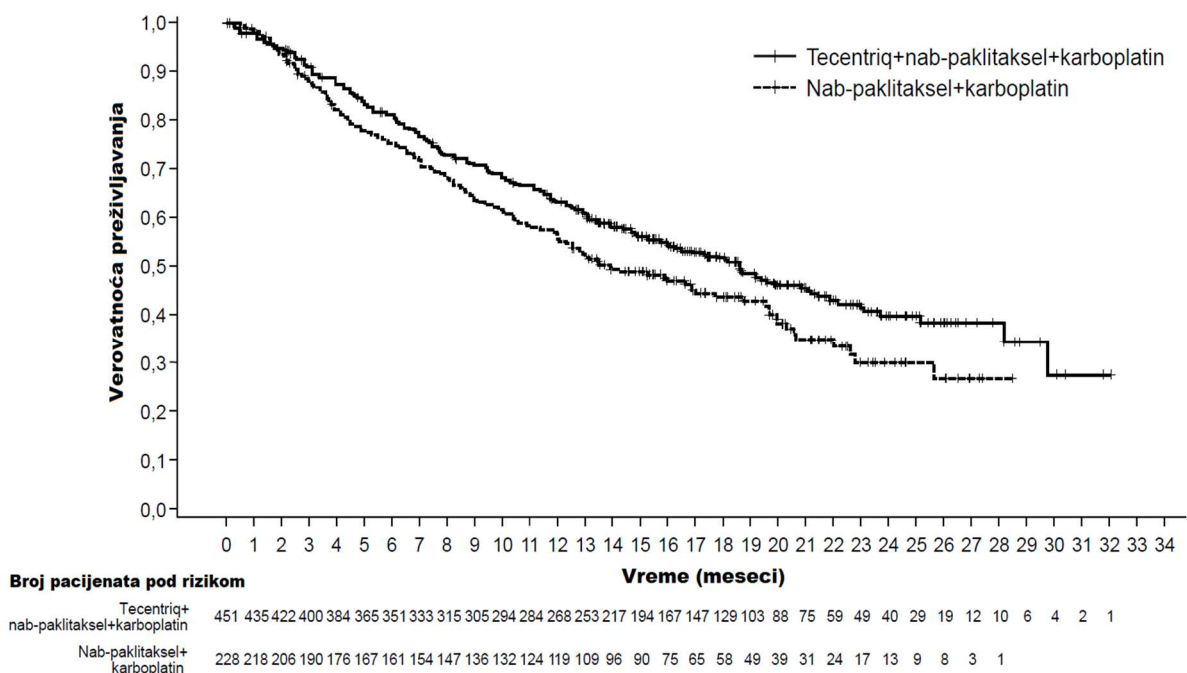
Parametri praćenja efikasnosti	Grupa A Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin	Grupa B Nab-paklitaksel + karboplatin
Koprimarni parametri praćenja efikasnosti		
OS	n=451	n=228
Broj smrtnih ishoda (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifikovan HR [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-vrednost	0,033	
12-mesečni OS (%)	63	56
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Broj događaja (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Medijana trajanja PFS-a (meseći)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifikovani HR [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-vrednost	< 0,0001	
12-mesečni PFS (%)	29%	14%
Ostali parametri praćenja		
ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Broj pacijenata sa potvrđenim odgovorom (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Potvrđena dužina trajanja odgovora prema proceni istraživača (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Medijana u mesecima	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡]Stratifikovano prema polu i PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor.

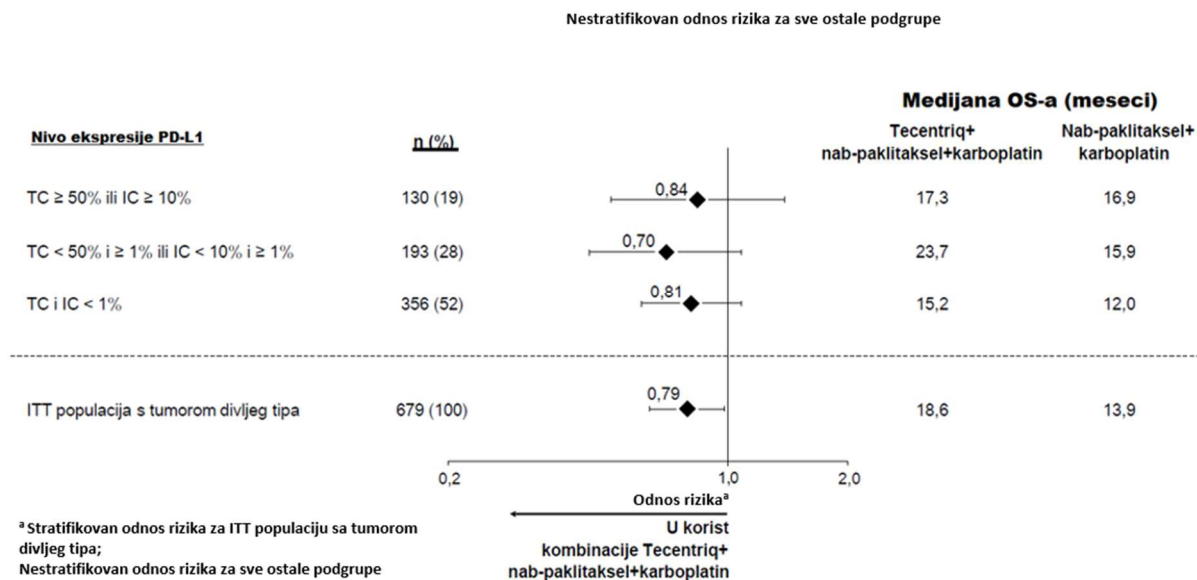
[^]Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploratorni parametri praćenja.

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterijum za procenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje.

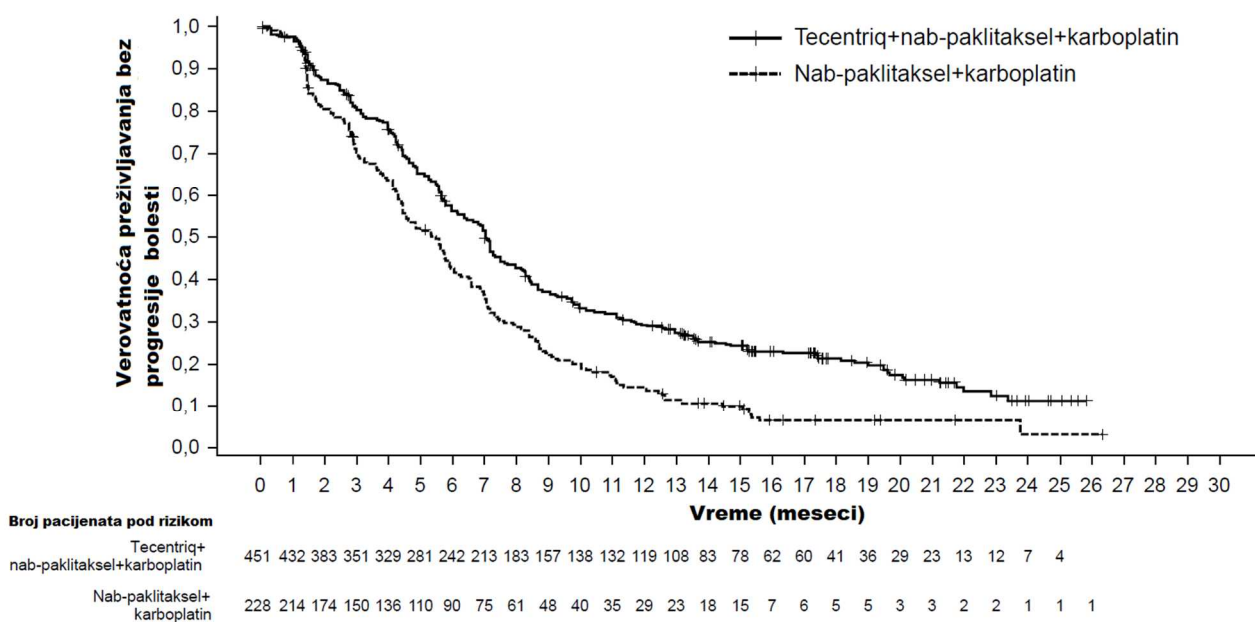
Slika 8: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (IMpower130)



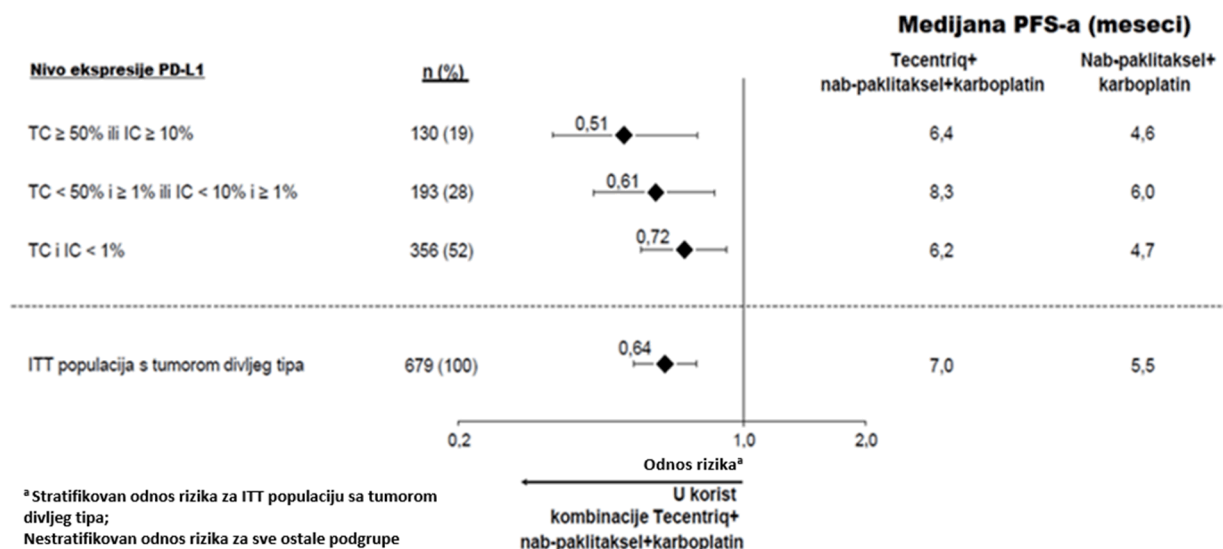
Slika 9: Grafički prikaz raspona pouzdanosti za ukupno preživljavanje prema PD-L1 ekspresiji (IMpower130)



Slika 10: Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja bez progresije bolesti (IMpower130)



Slika 11: Grafički prikaz raspona pouzdanosti za preživljavanje bez progresije bolesti prema PD-L1 ekspresiji (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Randomizovano ispitivanje faze III kod pacijenata sa metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju

Otvoreno, multicentrično, randomizovano ispitivanje faze III (IMpower110) sprovedeno je radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba kod pacijenata sa metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju. Pacijenti su imali ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$ na tumorskim ćelijama-TC (obojenje na PD-L1 $\geq 1\%$ tumorskih ćelija) ili $\geq 1\%$ na ćelijama imunskog sistema-IC (obojenje ćelija imunskog sistema

koje se infiltriraju u tumor na PD-L1 $\geq 1\%$ tumorskog područja) na osnovu testa VENTANA PD-L1 (SP142).

Ukupno je 572 pacijenta randomizovano u odnosu 1:1 tako da primaju atezolizumab (grupa A) ili hemioterapiju (grupa B). Atezolizumab se primenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje do gubitka kliničke koristi prema proceni istraživača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Hemioterapijski režimi opisani su u Tabeli 13. Randomizacija je bila stratifikovana prema polu, ECOG performans statusu, histološkom tipu i tumorskoj PD-L1 ekspresiji na tumorskim ćelijama - TC i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor - IC.

Tabela 13: Intravenski hemioterapijski režimi (IMpower110)

Terapijski režim	Faza indukcije (četiri ili šest ciklusa u trajanju od 21 dan)	Terapija održavanja (ciklusi u trajanju od 21 dan)
B (neskvamozni)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²) ILI karboplatin ^a (PIK 6) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²)	Pemetreksed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (skvamozni)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + gemcitabin ^{a,c} (1250 mg/m ²) ILI karboplatin ^a (PIK 5) + gemcitabin ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Najbolja suportivna terapija ^d

^a Cisplatin, karboplatin, pemetreksed i gemcitabin primenjuju se dok se ne završi 4 ili 6 ciklusa terapije, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^b Pemetreksed se primenjuje kao terapija održavanja svaki dan tokom 21 dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

^c Gemcitabin se primenjuje 1. i 8. dana svakog ciklusa.

^d Nije bio dopušten prelazak iz kontrolne grupe (hemioterapija na bazi platine) u grupu atezolizumab grupu (grupa A).

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti koji su imali autoimunsku bolest u anamnezi, koji su primili živu atenuisanu vakcinu u roku od 28 dana pre randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore u roku od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u roku od 2 nedelje pre randomizacije ili koji su imali aktivne ili nelečene metastaze u centralnom nervnom sistemu (CNS). Procene tumorskog odgovora sprovodile su se svakih 6 nedelja tokom prvih 48 nedelja nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim na svakih 9 nedelja.

Demografske i početne karakteristike bolesti kod pacijenata sa ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$ na tumorskim ćelijama ili $\geq 1\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor i koji nemaju EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK (n=554) bile su dobro ujednačene između terapijskih grupa. Medijana starosti bila je 64,5 godina (raspon: 30 - 87), a 70% pacijenata bili su muškog pola. Većina pacijenata predstavlja pripadnike bele rase (84%) i azijskog porekla (14%). Većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (87%), a početni ECOG performans status pacijenata bio je 0 (36%) ili 1 (64%). Ukupno je 69% pacijenata imalo neskvamozni, a 31% pacijenata skvamozni tip bolesti. Demografske karakteristike pacijenata, kao i početne karakteristike bolesti kod onih sa visokom ekspresijom PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama ili $\geq 10\%$ ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor) i koji nemaju EGFR mutacije ni izmene u redosledu baza u genu ALK (n=205) načelno su dobro predstavljale širu ispitivanu populaciju i bile su ujednačene između terapijskih grupa.

Primarni parametar praćenja bio je ukupno preživljavanje (OS). U trenutku sprovođenja *interim* analize OS-a, kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1, isključujući one sa EGFR mutacijama ili izmenama u redosledu baza u genu ALK (n=205), koji su randomizovani u atezolizumab grupu (grupa A) primećeno je statistički značajno produženje OS-a u odnosu na grupu koja je primala hemioterapiju (grupa B) (HR: 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; medijana OS-a: 20,2 meseca u odnosu na 13,1 mesec) uz dvostranu p-vrednost od 0,0106. Medijana praćenja preživljavanja kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 bila je 15,7 meseci.

U eksploratornoj analizi OS-a nakon dužeg praćenja (medijana: 31,3 meseca) tih pacijenata, medijana OS-a u grupi koja je primala atezolizumab ostala je nepromenjena u odnosu na primarnu *interim* analizu OS-a (20,2 meseca), dok je u grupi koja je primala hemioterapiju bila 14,7 meseci (HR: 0,76; 95% CI: 0,54; 1,09). Najvažniji rezultati eksploratorne analize sažeto su prikazani u Tabeli 14. *Kaplan-Meier*-ove krive za OS i PFS kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 prikazane su na slikama 12 i 13. Veći procenat smrtnih ishoda unutar prva 2,5 meseca desio se u grupi koja je primala atezolizumab (16/107; 15,0%) u odnosu na grupu koja je primala hemioterapiju (10/98; 10,2%). Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan sa ranim smrtnim ishodima.

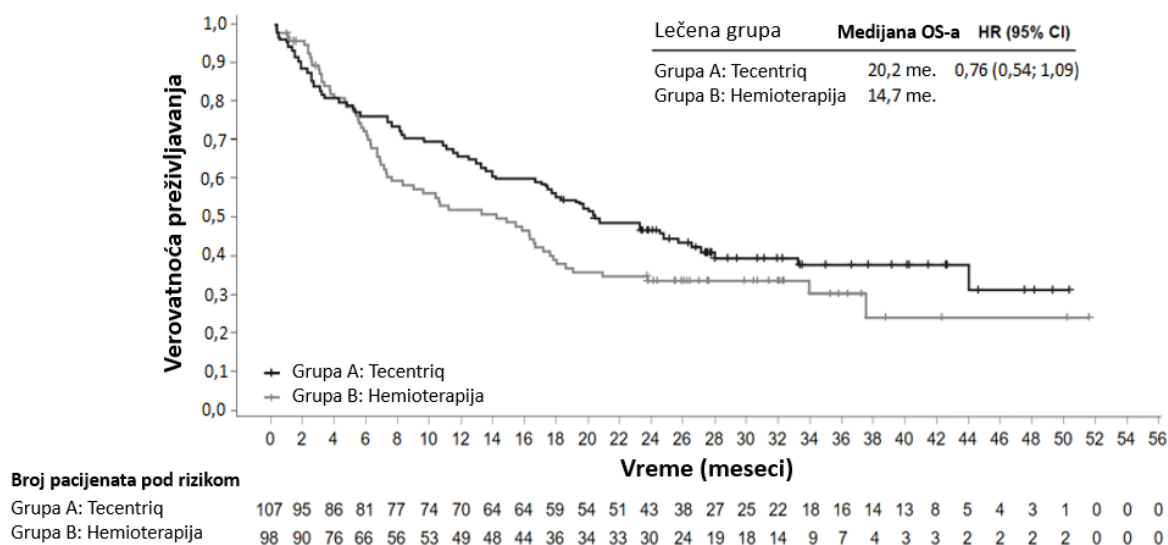
Tabela 14: Sažetak podataka o efikasnosti kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 od $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama ili $\geq 10\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IMpower110)

Parametri praćenja efikasnosti	Grupa A (Atezolizumab)	Grupa B (Hemioterapija)
Primarni parametar praćenja		
OS	n = 107	n = 98
Broj smrtnih ishoda (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifikovani HR (<i>hazard ratio</i>) [‡] (95% CI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-mesečni OS (%)	66,1	52,3
Sekundarni parametri praćenja		
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Broj događaja (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Medijana trajanja PFS-a (meseći)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifikovani HR (<i>hazard ratio</i>) [‡] (95% CI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-mesečni PFS (%)	39,2	19,2
ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Broj pacijenata sa kompletnim odgovorom (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Broj pacijenata sa parcijalnim odgovorom (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
Trajanje odgovora prema proceni istraživača (RECIST v1.1)	n = 43	n = 28
Medijana u mesecima	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NP)	(5,6; 11,0)

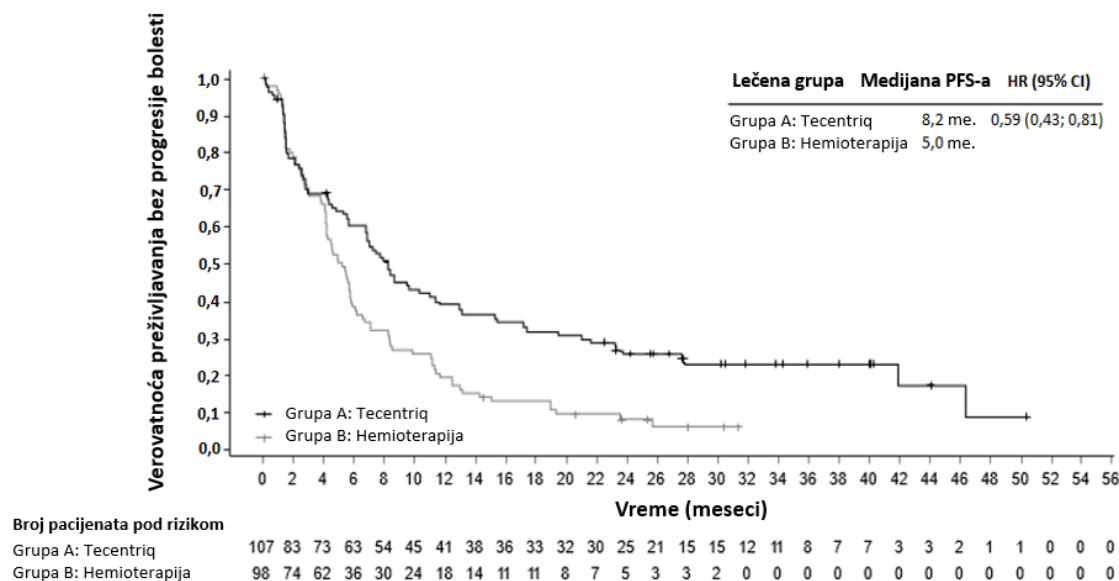
[‡] Stratifikovano prema polu i ECOG performans statusu (0 u odnosu na 1).

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterijum za procenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; NP = ne može se proceniti.

Slika 12: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 od $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama (TC) ili $\geq 10\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC) (IMpower110)



Slika 13: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 od $\geq 50\%$ na tumorskim ćelijama (TC) ili $\geq 10\%$ na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC) (IMpower110)



Primećeno poboljšanje OS-a u atezolizumab grupi u odnosu na grupu koja je primala hemioterapijom. Konzistentna je u svim podgrupama pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1, uključujući i pacijente sa neskvamoznim NSCLC-om (HR: 0,62; 95% CI: 0,40; 0,96; medijana OS-a 20,2 u odnosu na 10,5 meseci), kao i one sa skvamoznim NSCLC-om (HR: 0,56; 95% CI: 0,23; 1,37; medijana OS-a nije postignuta u odnosu na 15,3 meseca). Podaci za pacijente starosti ≥ 75 godina i one koji nikad nisu pušili su ograničeni da bi se mogli doneti zaključci o tim podgrupama.

Ispitivanje IPSOS (MO29872): Randomizovano ispitivanje faze III kod pacijenata prethodno nelečenim lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim NSCLC-om koji nisu pogodni za hemioterapiju zasnovanu na platini

Otvoreno, randomizovano, kontrolisano ispitivanje faze III, MO29872 (IPSOS), sprovedeno je radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u odnosu na hemioterapijski režim koji je uključivao jedan lek (vinorelbin ili gemcitabin prema izboru ispitivača) kod prethodno nelečenih pacijenata sa uznapredovalim ili rekurentnim (stadijum IIIB [prema 7. izdanju AJCC klasifikacije], bolest nepogodna za multimodalno lečenje) ili metastatskim (stadijum IV) NSCLC-om koji se nisu smatrali pogodnima za hemioterapiju zasnovanu na platini.

Pacijenti nepogodni za hemioterapiju zasnovanu na platini koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom definisani su na osnovu sledećih kriterijuma selekcije: starosti > 80 godina ili funkcionalni ECOG status 3 ili funkcionalni ECOG status 2 u kombinaciji sa relevantnim komorbiditetima ili starosti (≥ 70 godina) u kombinaciji sa relevantnim komorbiditetima. Relevantni komorbiditeti odnose se na srčane poremećaje, poremećaje nervnog sistema, psihijatrijske poremećaje, vaskularne poremećaje, bubrežne poremećaje, poremećaje metabolizma i ishrane ili plućne poremećaje koji prema proceni nadležnog lekara predstavljaju kontraindikaciju za lečenje hemioterapijom zasnovanom na platini.

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti mlađi od 70 godina koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, pacijenti sa aktivnim ili nelečenim metastazama u CNS-u, pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu u roku od 4 nedelje pre randomizacije i pacijenti koji su primali sistemske imunostimulatore ili sistemske imunosupresive u roku od 4 nedelje pre randomizacije. U ispitivanju nisu mogli učestvovati ni pacijenti koji

su imali EGFR mutacije ili izmene u redosledu baza u genu *ALK*. Pacijenti su bili pogodni za uključivanje nezavisno o tumorskom statusu ekspresije PD-L1.

Pacijenti su randomizovani u odnosu 2:1 za primanje atezolizumaba (grupa A) ili hemioterapije (grupa B). Atezolizumab se primenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje. Hemioterapijski režimi opisani su u Tabeli 15. Lečenje se primenjivalo do progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratifikovana prema histologiji (skvamozni/neskvamozni tumori), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (status ekspresije PD-L1 pri imunohistohemijskom bojenju koristeći VENTANA PD-L1 [SP142] test: TC3 ili IC3 u odnosu na TC0/1/2 i IC0/1/2 u odnosu na nepoznat) i prisustvu moždanih metastaza (da/ne).

Tabela 15: Terapijski režimi (IPSOS)

Terapijski režim	
A	Atezolizumab u dozi od 1200 mg i.v. infuzijom 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.
B	Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² i.v. infuzijom ili 60 – 80 mg/m ² peroralno 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa ili jednom nedeljno, ili Gemcitabin: 1000 – 1250 mg/m ² i.v. infuzijom 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

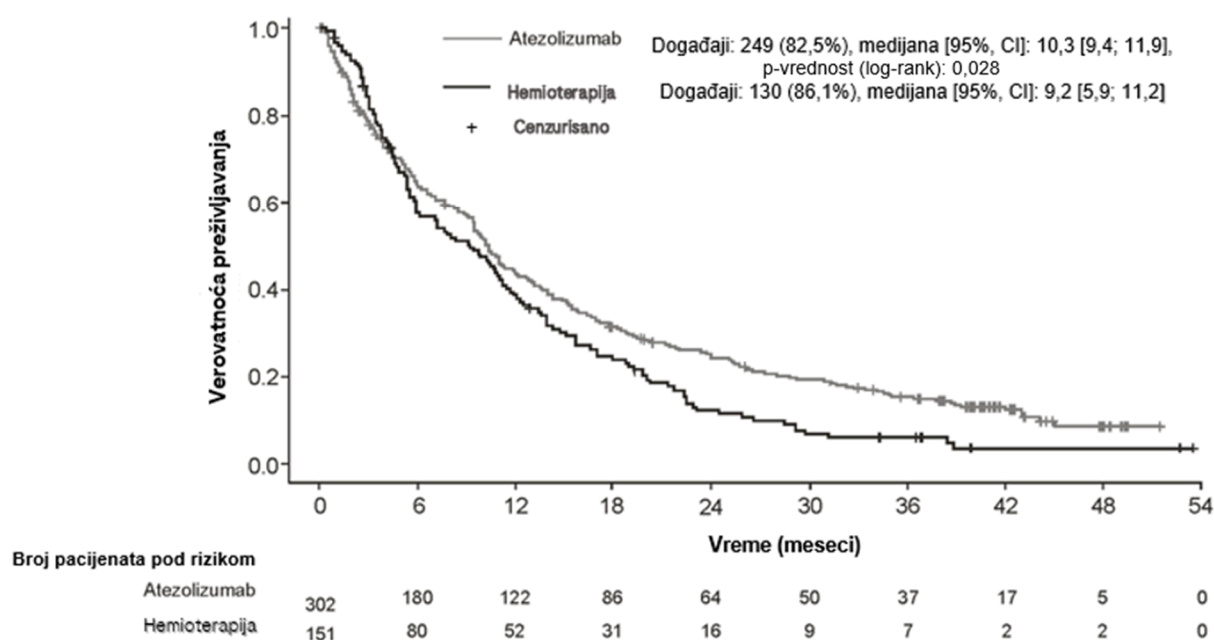
U ispitivanje su uključena ukupno 453 pacijenta (ITT populacija). Populaciju su pretežno činili pacijenti bele rase (65,8%) i muškog pola (72,4%). Medijana starosti pacijenata iznosila je 75 godina, a 72,8% pacijenata imalo je 70 ili više godina. Udeo pacijenata sa funkcionalnim ECOG statusom 0, 1, 2 i 3 iznosio je 1,5%, 15,0%, 75,9% odnosno 7,5%. Sveukupno je 13,7% pacijenata imalo bolest stadijuma IIIB koja nije bila pogodna za multimodalno lečenje, a 86,3% pacijenata imalo je bolest stadijuma IV. Procenat pacijenata čiji su tumori pokazivali nivo ekspresije PD-L1 na tumorskim ćelijama od < 1%, 1 – 49% odnosno ≥ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD-L1 (SP263), iznosio je 46,8%, 28,7% odnosno 16,6%, dok je kod 7,9% pacijenata status ekspresije PD-L1 bio nepoznat.

Primarni parametar praćenja ishoda u ispitivanju bil je ukupno preživljavanje (OS). U trenutku sprovođenja završne analize OS-a medijana trajanja praćenja iznosila je 41,0 meseci. Rezultati za efikasnost prikazani su u Tabeli 16 i na Slici 14.

Tabela 16: Sažetak rezultata vezanih za efikasnost kod pacijenata sa NSCLC-om nepogodnih za hemioterapiju zasnovanu na platini (IPSOS)

Parametar praćenja efikasnosti	Atezolizumab (n = 302)	Hemioterapija (n = 151)
Primarni parametar praćenja		
OS		
Broj događaja (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Medijana vremena do događaja (meseći) (95% CI)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Stratifikovani odnos rizika (95% CI) [‡]	0,78 (0,63; 0,97)	
p-vrednost (stratifikovani <i>log-rank</i> test)	p = 0,028	
Sekundarni parametri praćenja		
PFS prema proceni ispitivača (RECIST 1.1)		
Broj događaja (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Medijana vremena do događaja (meseći) (95% CI)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Stratifikovani odnos rizika (95% CI) [‡]	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Broj pacijenata sa potvrđenim odgovorom (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
Trajanje odgovora (RECIST 1.1)		
Medijana u mesecima (95% CI)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)
CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterijuma za procenu odgovora kod solidnih tumora		
[‡] Procenjeni odnos rizika i 95% CI dobijeni su <i>Cox</i> -ovim modelom u kojem je lečena grupa bila kovarijata. Za stratifikovanu analizu su kao faktori stratifikacije dodati histološki podtip, imunohistohemijski utvrđen status ekspresije PD-L1 i prisustvo moždanih metastaza (da/ne).		

Slika 14: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa NSCLC-om nepogodnih za hemioterapiju zasnovanu na platini (IPSOS)



Druga linija lečenja NSCLC-a

OAK (GO28915): Randomizovano ispitivanje faze III sa pacijentima sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su prethodno lečeni hemioterapijom

Otvorena, multicentrična, međunarodna, randomizovana studija faze III, OAK, sprovedena je u cilju procene efikasnosti i bezbednosti primene atezolizumaba u poređenju sa primenom docetakselom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon terapijskog režima koji je sadržao platinu. Iz ove studije bili su isključeni pacijenti koji su imali autoimunska oboljenja u anamnezi, kao i aktivne metastaze na mozgu ili one koje su zavisne od kortikosteroida, kojima je data živa, atenuisana vakcina u period od 28 dana pre uključivanja i kojima su dati sistemski imunostimulišući agensi u periodu od 4 nedelje ili sistemski imunosupresivan lek u period od 2 nedelje pre uključivanja. Procene tumora rađene su svakih 6 nedelja tokom prvih 36 nedelja, a nakon toga svakih 9 nedelja. Uzorci tumora prospektivno su pregledani radi ekspresije PD-L1 na ćelijama tumora (TC) i ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (IC).

Uključeno je ukupno 1225 pacijenata, i prema planu analize, prvih 850 randomizovanih pacijenata uključeno je u primarnu analizu efikasnosti. Randomizacija je stratifikovana statusom ekspresije PD-L1 na IC, brojem prethodnih režima hemioterapije i histologijom. Pacijenti su randomizovani (1:1) da primaju bilo atezolizumab ili docetaksel.

Atezolizumab je primenjivan u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje. Nije bilo dozvoljeno smanjivanje doze. Pacijenti su lečeni sve do gubitka kliničke koristi prema proceni istraživača. Docetaksel u dozi od 75 mg/m² primenjivan je putem intravenske infuzije 1. dana svakog ciklusa od 3 nedelje sve do progresije bolesti. Za sve lečene pacijente, medijana trajanja terapije bila je 2,1 mesec za grupu koja je primala docetaksel, a 3,4 meseca za grupu koja je primala atezolizumab.

Demografske i početne karakteristike bolesti za populaciju primarne analize bile su dobro uravnotežene za sve terapijske grupe. Medijana starosti bila je 64 godine (raspon: 33 do 85), a 61% pacijenata bilo je muškog

pola. Većina pacijenata bili su pripadnici bele rase (70%). Približno tri četvrtine pacijenata u grupi imalo je neskvamoznu histologiju (74%), 10% je imalo poznatu mutaciju EGFR, kod 0,2% je imalo izmene u redosledu baza u genu ALK, 10% je imalo metastaze u CNS na početku, a većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (82%). Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (37%) ili 1 (63%). Sedamdeset pet procenata pacijenata primilo je samo jednu prethodnu terapiju na bazi platine.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je OS. Ključni rezultat ove studije sa medijanom praćenja preživljavanja od 21 mesec predstavljeni su u Tabeli 17. *Kaplan-Meier*-ove krive za OS u ITT populaciji predstavljene su na Slici 15. Na Slici 16 prikazan je sažetak rezultata OS u ITT populaciji i PD-L1 podgrupama, koji pokazuje korist primene atezolizumaba za OS u svim podgrupama, uključujući i one sa ekspresijom PD-L1 <1% kod TC i IC.

Tabela 17: Sažetak efikasnosti u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni ispitanici)* (OAK)

Primarni parametar praćenja efikasnosti	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
<i>Primarni parametar praćenja efikasnosti</i>		
<i>OS</i>		
Broj smrtnih slučajeva (%)	271 (64%)	298 (70%)
Medijana vremena do događaja (meseci)	13,8	9,6
95% CI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratifikovani [†] odnos rizika (95% CI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-vrednost**	0,0003	
12-mesečno OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18-mesečno OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Sekundarni parametri praćenja ishoda</i>		
<i>PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)</i>		
Broj događaja (%)	380 (89%)	375 (88%)
Medijana trajanja PFS (meseci)	2,8	4,0
95% CI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratifikovani odnos rizika (95% CI)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)</i>		
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>DOR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)</i>	n = 58	n = 57
Medijana u mesecima	16,3	6,2
95% CI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; NE = nije moguće proceniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST = Kriterijumi za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora v1.1.

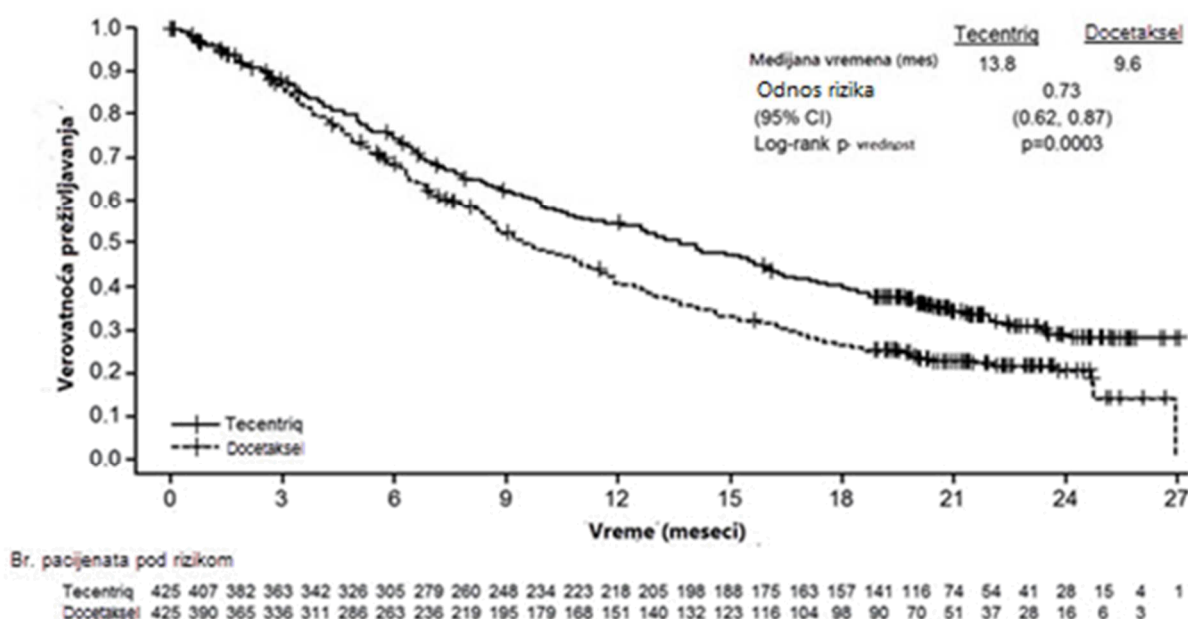
* Populacija za primarnu analizu sastoji se od prvih 850 randomizovanih pacijenata.

† Stratifikovano ekspresijom PD-L1 na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor, brojem prethodnih režima hemioterapije i histologijom.

** Na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa.

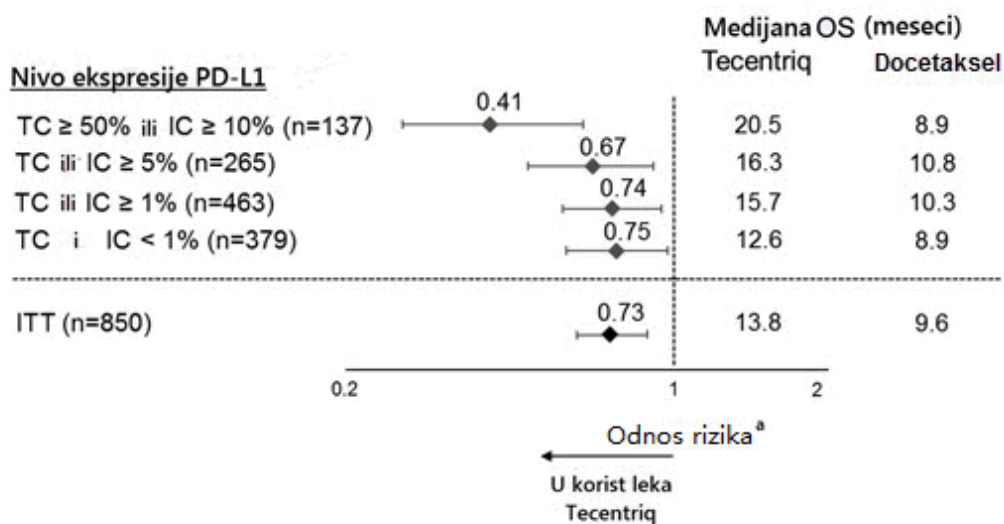
*** Na osnovu *Kaplan-Meier*-ove procene.

Slika 15: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja u populaciji za primarnu analizu (svi ispitanici) (OAK)



Odnos rizika procenjen na osnovu stratifikovanog Koksovog modela; p-vrednost procenjena na osnovu stratifikovanog log-rang testa

Slika 16: Grafički prikaz („forest plot”) ukupnog preživljavanja prema ekspresiji PD-L1 u populaciji za primarnu analizu (OAK)



^aStratifikovani HR za ITT i TC ili IC ≥ 1%. Nestratifikovani HR za druge eksploratorne podgrupe.

Poboljšanje u OS uz primenu atezolizumaba zabeleženo je u poređenju sa primenom docetaksela i kod pacijenata sa neskvamoznim NSCLC (*hazard ratio* [HR] od 0,73, 95% CI: 0,60, 0,89; medijana OS od 15,6 prema 11,2 meseca za atezolizumab i docetaksel, redom) i pacijenata sa skvamoznim NSCLC (HR od 0,73, 95% CI: 0,54, 0,98; medijana OS od 8,9 prema 7,7 meseci za atezolizumab i docetaksel, redom). Zabeleženo

poboljšanje OS dosledno je zabeleženo u svim podgrupama pacijenata, uključujući i one sa metastazama na mozgu na početku (HR od 0,54, 95% CI: 0,31, 0,94; medijana OS od 20,1 prema 11,9 meseci za atezolizumab i docetaksel redom) i pacijente koji nisu nikada bili pušači (HR od 0,71, 95% CI: 0,47, 1,08; medijana OS od 16,3 prema 12,6 meseci za atezolizumab i docetaksel, redom). Ipak, kod pacijenata sa mutacijama EGFR nije došlo do poboljšanja OS sa atezolizumabom u poređenju sa docetakselom (HR od 1,24, 95% CI: 0,71– 2,18; medijana OS od 10,5 prema 16,2 meseci za atezolizumab i docetaksel, redom).

U poređenju sa docetakselom, uz atezolizumab je registrovano produženo vreme do pogoršanja bola u grudnom košu koji prijavljuju pacijenti, izmerenog pomoću upitnika EORTC QLQ-LC13 (HR od 0,71, 95% CI: 0,49, 1,05; medijana nije dostignuta ni u jednoj grupi). Vreme do pogoršanja ostalih simptoma kancera pluća (tj. kašlja, dispneje i bola u rukama/ramenima) izmereno pomoću EORTC QLQ-LC13 bilo je slično između atezolizumaba i docetaksela. Te rezultate treba tumačiti uz oprez zbog otvorenog dizajna studije.

POPLAR (GO28753): Randomizovano ispitivanje faze II sa pacijentima sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su prethodno lečeni hemioterapijom

Multicentrična, međunarodna, randomizovana, otvorena, kontrolisana studija faze II, POPLAR, sprovedena je kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC kod kojih je došlo do progresije tokom ili nakon terapijskog režima koji je sadržao platinu, bez obzira na ekspresiju PD-L1. Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je ukupno preživljavanje. Ukupno 287 pacijenata randomizovano je 1:1 da primaju bilo atezolizumab (1200 mg intravenskom infuzijom svake 3 nedelje sve do gubitka kliničke koristi) ili docetaksel (75 mg/m² putem intravenske infuzije 1. dana svakog ciklusa od 3 nedelje sve do progresije bolesti). Randomizacija je stratifikovana prema statusu ekspresije PD-L1 na IC, brojem prethodnih režima hemioterapije i histologijom. Ažurirana analiza sa ukupno 200 zabeleženih smrtnih slučajeva i medijanom kontrole preživljavanja od 22 meseca pokazala je medijanu OS od 12,6 meseci kod pacijenata lečenih atezolizumabom u poređenju sa 9,7 meseci kod pacijenata lečenih docetakselom (HR od 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). Vrednost ORR je bila 15,3% prema 14,7%, a medijana DOR je bila 18,6 meseci prema 7,2 meseca za atezolizumab u poređenju sa docetakselom.

Mikrocelularni kancer pluća

IMpower133 (GO30081): Randomizovano ispitivanje faze I/III sprovedeno kod pacijenta sa SCLC u ekstenzivnom stadijumu koji prethodno nisu primali hemioterapiju, u kombinaciji sa karboplatinom i etopozidom

Ispitivanje IMpower 133 bilo je randomizovano, multicentrično, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje faze I/III sprovedeno radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u kombinaciji sa karboplatinom i etopozidom kod pacijenata sa ES-SCLC koji prethodno nisu primali hemioterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni pacijenti koji su imali aktivne ili nelečene metastaze u centralnom nervnom sistemu, koji su imali autoimunska bolest u anamnezi, koji su primili živu atenuisanu vakcinu u roku od 4 nedelje pre randomizacije ili koji su primili sistemske imunosupresive u roku od nedelju dana pre randomizacije. Procene tumorskog odgovora sprovodile su se na svakih 6 nedelja tokom prvih 48 nedelja nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim na svakih 9 nedelja. Kod pacijenata koji su zadovoljavali utvrđene kriterijume i koji su pristali na terapiju i nakon progresije bolesti, procena tumorskog odgovora sprovodila se na svakih 6 nedelja do prekida terapije.

U ispitivanje su uključena ukupno 403 pacijenta, koja su randomizovana (1:1) da primaju jedno od terapijskih režima opisanih u Tabeli 18. Randomizacija je bila stratifikovana prema polu, funkcionalnom ECOG statusu i prisustvu metastaza na mozgu.

Tabela 18: Intravenski terapijski režimi (IMpower133)

Terapijski režim	Indukciona terapija (četiri ciklusa od 21 dan)	Terapija održavanja (ciklusi od 21 dan)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + karboplatin (PIK 5) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + karboplatin (PIK 5) ^b + etopozid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^aAtezolizumab se primenjivao do gubitka kliničke koristi prema proceni istraživača.

^bKarboplatin i etopozid primenjivali su se do kraja 4. ciklusa lečenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, šta god nastupi pre.

^cEtopozid se primenjivao 1, 2. i 3. dana svakog ciklusa.

Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku studije u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene među terapijskim grupama. Medijana starosti bila je 64 godine (raspon: 26 –90 godina), a 10% pacijenata imalo je ≥ 75 godina. Većina pacijenata je bila muškog pola (65%), 80% su bili pripadnici bele rase, 9% pacijenata imalo je metastaze na mozgu, a većina pacijenata bili su aktivni ili bivši pušači (97%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (35%) ili 1 (65%).

U trenutku sprovođenja primarne analize medijana praćenja preživljavanja bila je 13,9 meseci. U grupi koja je primala atezolizumab u kombinaciji sa karboplatinom i etopozidom zabeleženo je statistički značajno produženje OS-a u odnosu na kontrolnu grupu (HR: 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medijana OS-a: 12,3 meseci u odnosu na 10,3 meseci). U eksploratornoj završnoj analizi OS-a uz duže praćenje (medijana: 22,9 meseci) medijana OS-a u obe grupe ostala je nepromenjena u odnosu na primarnu *interim* analizu OS-a. Rezultati za PFS, ORR i DOR iz primarne analize i za OS iz eksploratorne završne analize sažeto su prikazani u Tabeli 19. *Kaplan-Meierove* krive OS-a i PFS-a prikazane su na Slikama 17 i 18. Podaci o pacijentima sa metastazama na mozgu suviše su ograničeni za donošenje zaključaka o toj populaciji.

Tabela 19: Sažetak rezultata efikasnosti (IMpower133)

Ključne parametri praćenja efikasnosti	Grupa A (atezolizumab + karboplatin + etopozid)	Grupa B (placebo + karboplatin + etopozid)
<i>Koprimarni parametri praćenja efikasnosti</i>		
<i>Analiza OS-a*</i>	n=201	n=202
Broj smrtnih ishoda (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifikovani HR ‡ (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-vrednost	0,0154***	
12-mesečni OS (%)	51,9	39,0
<i>PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1)**</i>	n=201	n=202
Broj događaja (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Medijana trajanja PFS-a (meseći)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifikovani HR ‡ (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-vrednost	0,0170	
6-mesečni PFS (%)	30,9	22,4
12-mesečni PFS (%)	12,6	5,4
<i>Ostali parametri praćenja</i>		
<i>ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)**</i>	n=201	n=202
^		
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
<i>Trajanje odgovora prema proceni istraživača (RECIST v1.1)** ^</i>	n=121	n=130
Medijana u mesecima	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterijum za procenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje.

‡ Stratifikovano prema polu i funkcionalnom ECOG statusu.

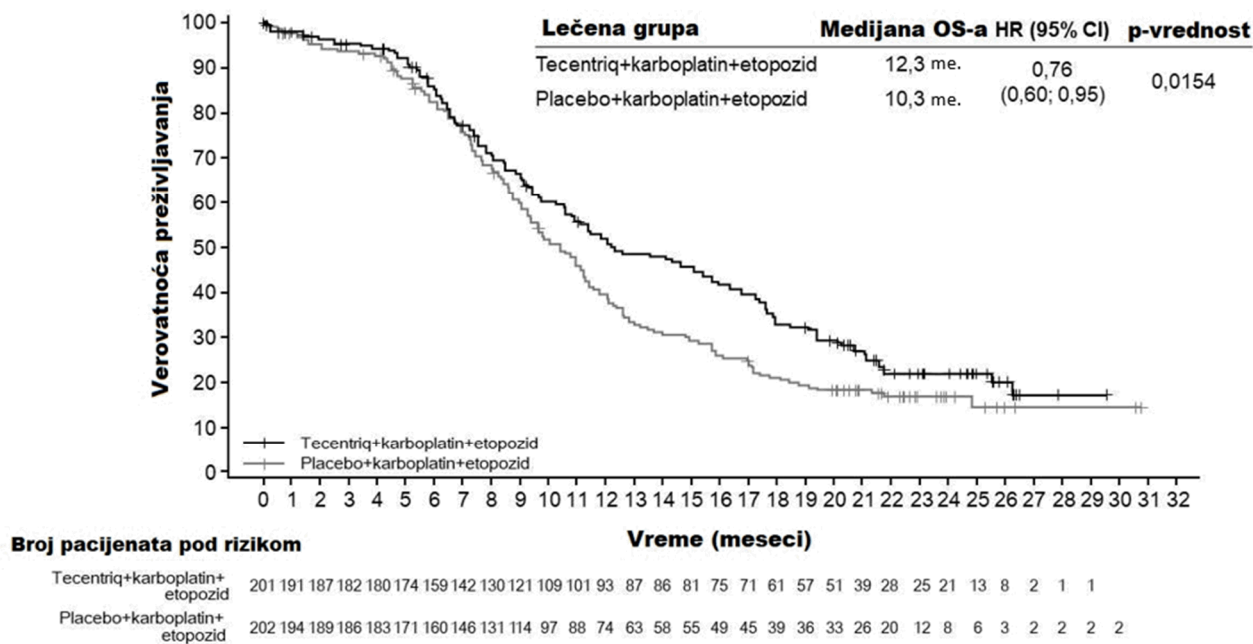
*Eksploratorna završna analiza OS-a u trenutku preseka kliničkih podataka 24. januara 2019.

**Analize PFS-a, ORR-a i trajanja odgovora u trenutku preseka prikupljanja kliničkih podataka 24. aprila 2018.

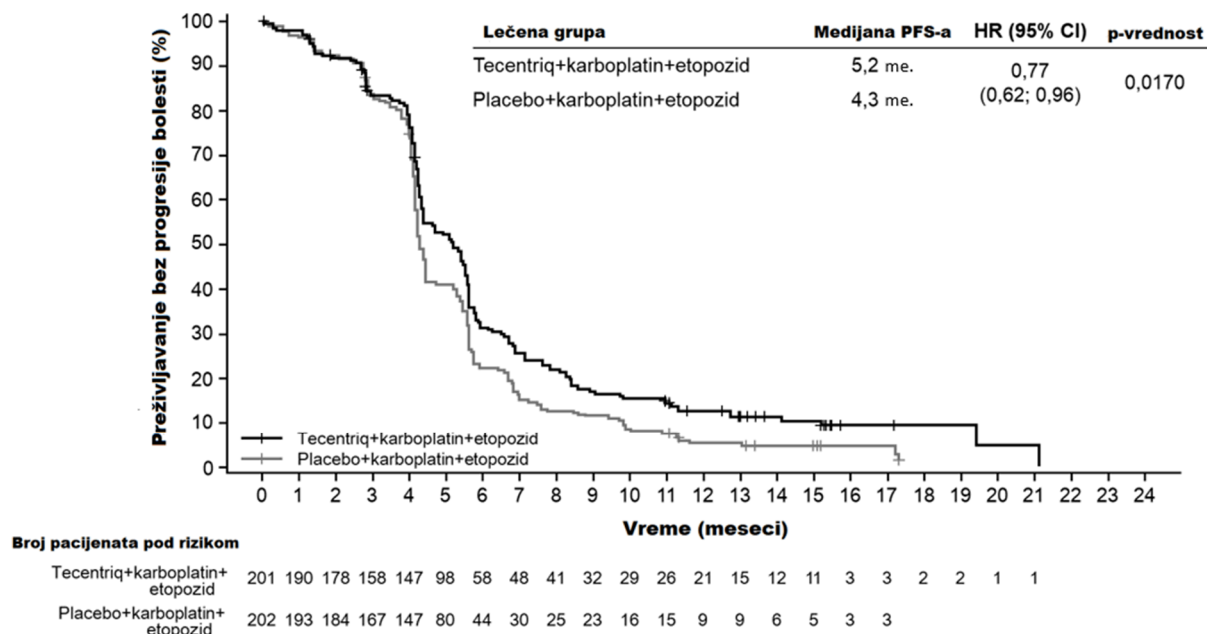
***Samo za deskriptivne potrebe.

^Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploratorni parametri praćenja.

Slika 17: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (IMpower133)



Slika 18: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (IMpower133)



Trostruko-negativni kancer dojke

IMpassion130 (WO29522): Randomizovano ispitivanje faze III kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim TNBC-om koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest

Dvostruko slepo, multicentrično, internacionalno, randomizovano, placebom kontrolisano ispitivanje faze III sa dve grupe (IMpassion130) sprovedeno je radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u kombinaciji sa nab-paklitakselom kod pacijenata sa neresektibilnim lokalno uznapredovalim ili

metastatskim trostruko-negativnim kancerom dojke, koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest. Pacijenti su morali da budu pogodni za monoterapiju taksanom (tj. nisu smeli da imaju brzu kliničku progresiju, životno ugrožavajuće visceralne metastaze, ni potrebu za brзом kontrolom simptoma i/ili bolesti) i nisu mogli biti uključeni ako su unutar prethodnih 12 meseci primali hemioterapiju za neoadjuvantno ili adjuvantno lečenje, ako su imali autoimunsku bolest u anamnezi, ako su primili živu atenuisanu vakcinu u roku od 4 nedelje pre randomizacije, ako su primali sistemske imunostimulatore unutar 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u roku od 2 nedelje pre randomizacije i ako su imali nelečene, simptomatske ili od kortikosteroida zavisne moždane metastaze. Tumor se procenjivao na svakih 8 nedelja ($\pm$ 1 nedelja) tokom prvih 12 meseci nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim na svakih 12 nedelja ($\pm$ 1 nedelja).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 902 pacijenta, koja su bila stratifikovana prema prisustvu metastaza na jetri, prethodnom lečenju taksanima i statusu PD-L1 ekspresije na ćelijama imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor (obojenje ćelija imunskog sistema koje se infiltriraju u tumor na PD-L1 u $< 1\%$ tumorskog područja ili $\geq 1\%$ tumorskog područja) utvrđenom testom VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacijenti su bili randomizovani da primaju atezolizumaba u dozi od 840 mg ili placebo intravenskom infuzijom 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa plus nab-paklitaksel (100 mg/m^2) primenjen intravenskom infuzijom 1, 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Pacijenti su primali terapiju do radiografske progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Lečenje atezolizumabom moglo se nastaviti kada bi primena nab-paklitaksela bila prekinuta zbog neprihvatljive toksičnosti. Medijana broja ciklusa lečenja atezolizumabom bila je 7, a nab-paklitakselom 6 u obe terapijske grupe.

Demografske i karakteristike bolesti na početku studije u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između lečenih grupa. Većina pacijenata bila je ženskog pola (99,6%), 67,5% njih bili su bele rase, a 17,8% Azijati. Medijana starosti bila je 55 godina (raspon: 20 – 86). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (58,4%) ili 1 (41,3%). Ukupno je na početku ispitivanja 41% uključenih pacijenata imalo PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$, njih 27% imalo je metastaze na jetri, a 7% asimptomatske moždane metastaze. Približno je polovina pacijenata prethodno primala taksan (51%) ili antraciklin (54%) za (neo)adjuvantno lečenje. Demografske karakteristike pacijenata i tumorska bolest na početku ispitivanja kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ načelno su dobro predstavljali širu ispitivanu populaciju.

Koprimarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) i kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ prema proceni istraživača na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) u ITT populaciji i kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i dužinu trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR) prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma.

Rezultati za PFS, ORR i dužinu trajanja odgovora u ispitivanju IMpassion130 među pacijentima sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$, u trenutku završne analize PFS-a uz medijanu praćenja preživljavanja od 13 meseci, sažeto su prikazani u Tabeli 20, a *Kaplan-Meier*-ova kriva PFS-a na Slici 19. Kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $< 1\%$ nije zapaženo produženje PFS-a kada je atezolizumab dodat nab-paklitakselu (HR: 0,94; 95% CI: 0,78; 1,13).

Sprovedena je završna analiza podataka o OS-u kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ uz medijanu praćenja od 19,12 meseci. Rezultati za OS su prikazani u Tabeli 20, a *Kaplan-Meier*-ove krive OS-a na Slici 20. Kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $< 1\%$ nije zapaženo produženje OS-a kada je atezolizumab dodat nab-paklitakselu (HR: 1,02; 95% CI: 0,84; 1,24).

Eksploratorne analize podgrupa sprovedene su kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$, a ispitivali su se prethodno (neo)adjuvantno lečenje, prisustvo mutacije BRCA1/2 i asimptomatske metastaze na mozgu na početku ispitivanja.

Među pacijentima koji su prethodno primali (neo)adjuvantnu terapiju (n=242) HR za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio je 0,79, a za OS u završnoj analizi 0,77, dok je kod pacijenata koji prethodno nisu primali (neo)adjuvantnu terapiju (n=127) HR za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio 0,44, a za OS u završnoj analizi 0,54.

Od 614 pacijenata testiranih u okviru ispitivanja IMpassion 130, njih 89 (15%) bili su nosioci patogenih mutacija BRCA1/2. U podgrupi sa PD-L1+/BRCA1/2 mutacijama, 19 pacijenata je primalo atezolizumab plus nab-paklitaksel, a njih 26 placebo plus nab-paklitaksel. Sudeći prema eksploratornoj analizi i uzimajući u obzir malu veličinu uzorka, ne čini se da prisustvo mutacije BRCA1/2 utiče na kliničku korist atezolizumaba i nab-paklitaksela u pogledu PFS-a.

Nije bilo dokaza efikasnosti kod pacijenata koji su imali asimptomatske metastaze na mozgu na početku ispitivanja, iako je broj lečenih pacijenata bio mali. Medijana PFS-a bila je 2,2 meseca u grupi lečenoj atezolizumabom i nab-paklitakselom (n=15) u odnosu na 5,6 meseci u grupi koja je primala placebo uz nab-paklitaksel (n=11) (HR: 1,40; 95% CI: 0,57; 3,44).

Tabela 20 – Sažetak rezultata efikasnosti kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Ključni parametri praćenja efikasnosti	Atezolizumab+nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
<i>Primarni parametri praćenja efikasnosti</i>	n=185	n=184
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1) – Primarna analiza³		
Broj događaja (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Medijana trajanja PFS (meseći)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovan HR‡ (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-vrednost ¹	<0,0001	
12-mesečni PFS (%)	29,1	16,4
PFS prema proceni istraživača (RECIST v1.1) – Eksploratorna analiza ažuriranih podataka⁴		
Broj događaja (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Medijana trajanja PFS (meseći)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifikovan HR‡ (95% CI)	0,63 (0,50-0,80)	
p-vrednost ¹	<0,0001	
12-mesečni PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Broj smrtnih ishoda (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifikovan HR‡ (95% CI)	0,67 (0,53; 0,86)	
<i>Sekundarni i eksploratorni parametri praćenja</i>		
ORR prema proceni istraživača (RECIST v1.1)³	n=185	n=183
Broj pacijenata sa odgovorom (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Broj pacijenata sa stabilnom bolešću	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR na osnovu procene istraživača³		
Medijana u mesecima	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹. Na osnovu stratifikovanog *log-rank* testa.

². Poređenja OS-a između lečenih grupa kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ nisu se formalno testirale, prema unapred određenoj hijerarhijskoj analizi.

³. Prema završnoj analizi PFS-a, ORR-a, trajanja odgovora i prvoj *interim* analizi OS-a; presek podataka iz kliničke studije: 17. april 2018.

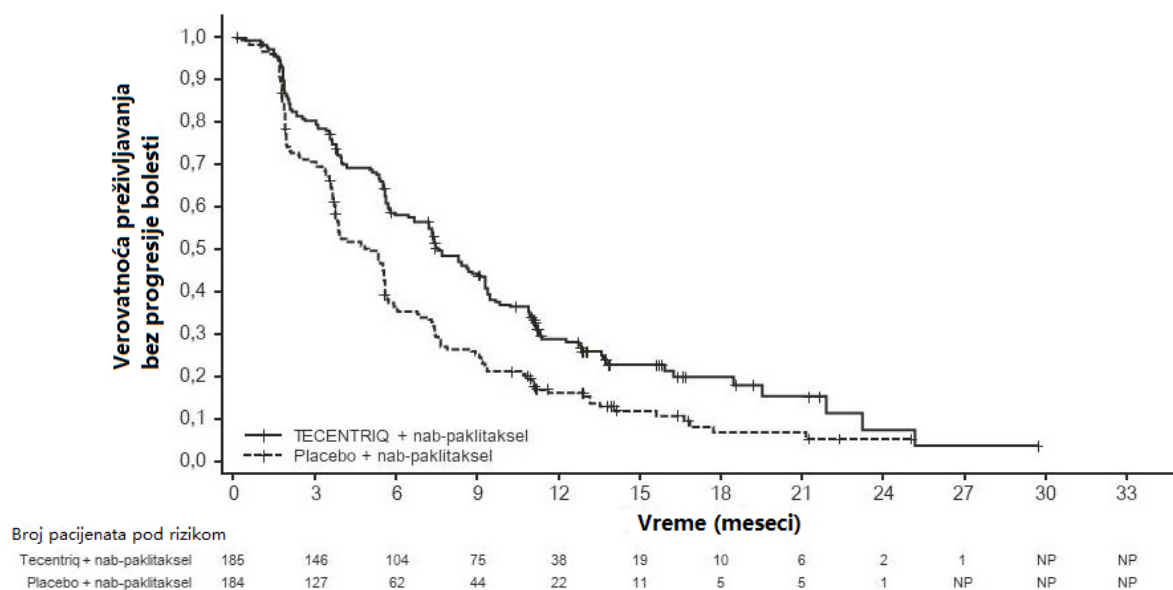
⁴. Prema eksploratornoj analizi PFS-a; presek podataka iz kliničke studije: 2. januar 2019.

⁵. Prema završnoj analizi OS-a, presek podataka iz kliničke studije: 14. april 2020.

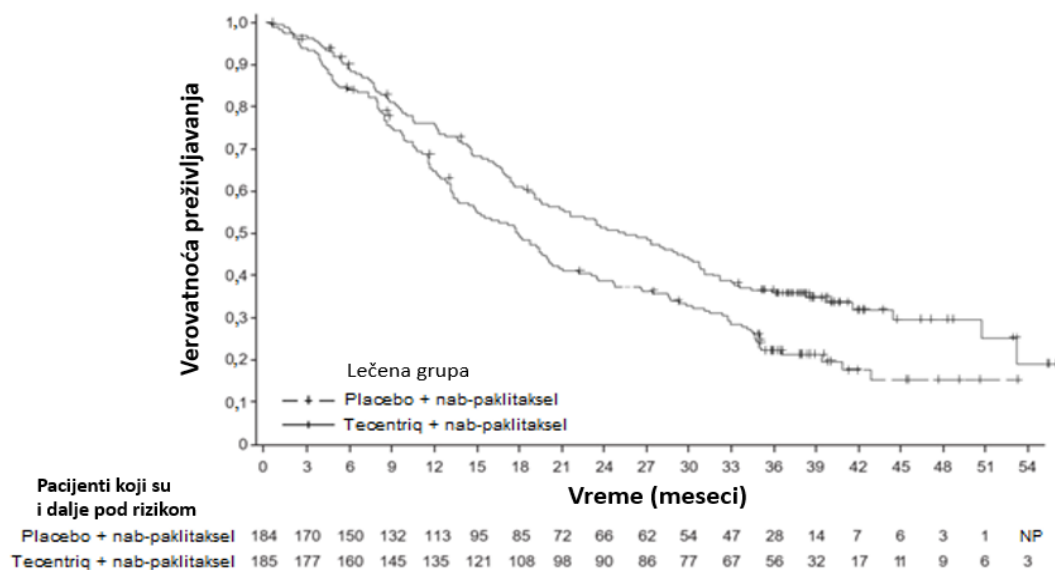
$\ddagger$ Stratifikovano prema prisustvu metastaza na jetri i prethodnom lečenju taksanima.

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST = Kriterijumi za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora v1.1; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; DOR = dužina trajanja odgovora; OS = ukupno preživljavanje; NE= ne može se proceniti

Slika 19: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Slika 20: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa PD-L1 ekspresijom $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Vreme do pogoršanja (kontinuirano smanjenje početnog rezultata za ≥ 10 bodova) opšteg zdravstvenog statusa/kvaliteta života u vezi sa zdravljem koje su prijavljivali pacijenti, mereno upitnikom EORTC QLQ-C30, bilo je slično u obe terapijske grupe, što ukazuje na to da su svi pacijenti održali početni kvalitet života u vezi sa zdravljem sa uporedivom dužinom.

IMbrave150 (YO40245): Randomizovano ispitivanje faze III kod pacijenata sa neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju, u kombinaciji sa bevacizumabom

Ispitivanje IMbrave150 bilo je randomizovano, multicentrično, internacionalno, otvoreno ispitivanje faze III sprovedeno radi procene efikasnosti i bezbednosti atezolizumaba u kombinaciji sa bevacizumabom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim i/ili neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju. Ukupno je 501 pacijent bio randomizovan (2:1) da prima atezolizumab (1200 mg) i 15 mg/kg telesne mase bevacizumaba na svake tri nedelje intravenskom infuzijom ili sorafenib u dozi od 400 mg oralno dva puta na dan. Randomizacija je bila stratifikovana prema geografskoj regiji, makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju van jetre, početnoj vrednosti α -fetoproteina (AFP) i funkcionalnom ECOG statusu. Pacijenti su u obe grupe primali terapiju do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti su mogli da prekinu terapiju atezolizumabom ili bevacizumabom (npr. zbog neželjenih događaja) i da nastave terapiju samo jednim lekom do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti povezane sa lekom koji su nastavili da primenjuju.

U ispitivanje su bile uključene odrasle osobe čija bolest nije bila pogodna za hirurško i/ili lokoregionalno lečenje ili je uznapredovala nakon takvog lečenja, koje su imale bolest stadijuma A prema *Child-Pugh* klasifikaciji i ECOG status 0/1 i koje prethodno nisu primale sistemsku terapiju. Hemoragija (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) je poznata neželjena reakcija bevacizumaba, a krvarenje u gornjem delu gastrointestinalnog trakta je životno ugrožavajuća komplikacija koja se često javlja kod pacijenata sa HCC-om. Zbog toga se moralo proceniti da li su pacijenti imali varikozitete u roku od 6 meseci pre terapije. Pacijenti koji su unutar 6 meseci pre terapije imali krvarenje iz varikoziteta i oni sa nelečenim ili nepotpuno izlečenim varikozitetima koji krvare ili kod kojih postoji velik rizik od krvarenja, nisu bili uključeni u ispitivanje. Pacijenti sa aktivnim hepatitisom B morali su da imaju HBV DNK < 500 i.j./mL u periodu od 28 dana pre početka ispitivane terapije i da primaju standardnu terapiju za hepatitis B tokom najmanje 14 dana pre uključivanja u ispitivanje i sve vreme tokom trajanja studije.

U ispitivanje nisu bili uključeni ni pacijenti koji su imali umeren ili težak ascites, hepatičnu encefalopatiju u anamnezi, prepoznati fibrolamelarni HCC, sarkomatoidni HCC, mešani holangiokarcinom i HCC, aktivnu istovremenu infekciju izazvanu virusom hepatitisa B i hepatitisa C ili autoimunsku bolest u anamnezi, pacijenti koji su primili živu, atenuisanu vakcinu u periodu od 4 nedelje pre randomizacije, sistemske imunostimulatore u periodu od 4 nedelje ili sistemske imunosupresive u periodu od 2 nedelje pre randomizacije, kao ni pacijenti sa nelečenim ili o kortikosteroidima zavisnim metastazama na mozgu. Procene tumorskog odgovora sprovodile su se na svakih 6 nedelja tokom prve 54 nedelje nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim na svakih 9 nedelja.

Demografske i početne karakteristike bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između terapijskih grupa. Medijana vremena bila je 65 godina (raspon: 26 – 88 godina), a 83% pacijenata bili su muškarci. Većinu pacijenata činili su Azijati (57%) i pripadnici bele rase (35%); 40% njih bilo je iz Azije (osim Japana), a 60% iz ostatka sveta. Približno 75% pacijenta imalo je makrovaskularnu invaziju i/ili bolest proširenu van jetre, a 37% njih imalo je početnu vrednost AFP-a ≥ 400 nanogram/mL. Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (62%) ili 1 (38%). Primarni faktori rizika za razvoj HCC-a bili su infekcija izazvana virusom hepatitisa B kod 48% pacijenata, virusom hepatitisa C kod 22% pacijenata i nevirusna bolest kod 31% pacijenata. Prema klasifikacijskom sistemu BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*, BCLC), HCC je kategorizovan kao bolest stadijuma C kod 82% pacijenata, stadijuma B kod 16% pacijenata i stadijuma A kod 3% pacijenata.

Koprimarni parametri praćenja efikasnosti bili su OS i PFS prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma. U trenutku sprovođenja primarne analize medijana praćenja preživljavanja pacijenata bila je 8,6 meseci. Podaci su pokazali statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma uz atezolizumab + bevacizumab u odnosu na sorafenib. Statistički značajno poboljšanje zapaženo je i za stopu potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma i modifikovanih RECIST kriterijuma (mRECIST) za HCC. Ključni rezultati efikasnosti sažeto su prikazani u Tabeli 21.

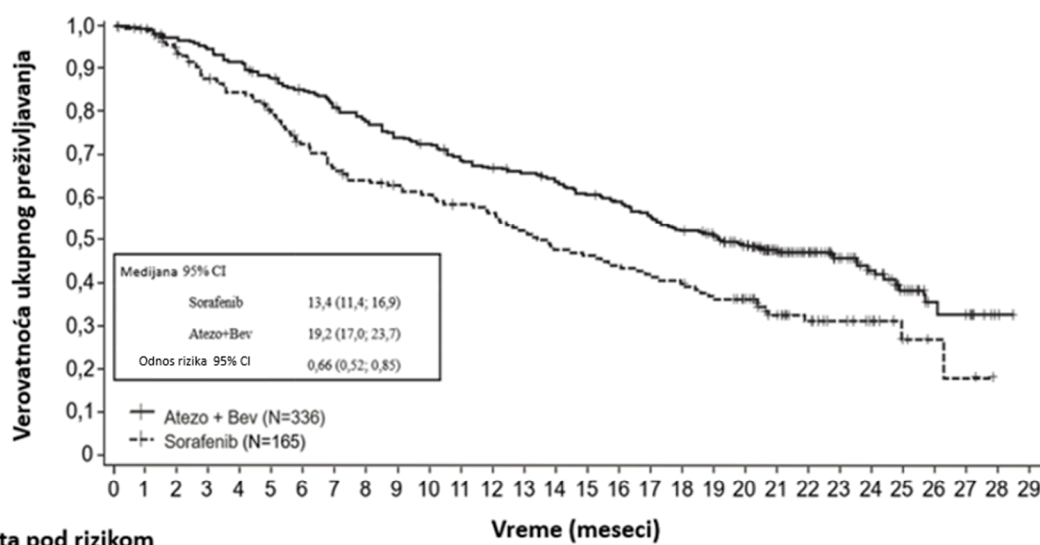
Sprovedena je deskriptivna analiza ažuriranih podataka o efikasnosti nakon medijane praćenja preživljavanja od 15,6 meseci. Medijana OS-a iznosila je 19,2 meseca (95% CI: 17,0; 23,7) u grupi lečenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 13,4 meseca (95% CI: 11,4; 16,9) u grupi lečenoj sorafenibom, uz HR od 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Medijana PFS-a prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma iznosila je 6,9 meseci (95% CI: 5,8; 8,6) u grupi lečenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 4,3 meseca (95% CI: 4,0; 5,6) u grupi lečenoj sorafenibom, uz HR od 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81). ORR prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma iznosio je 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) u grupi lečenoj atezolizumabom i bevacizumabom, a 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) u grupi lečenoj sorafenibom. Medijana trajanja odgovora prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma kod pacijenata sa potvrđenim odgovorom iznosila je 18,1 mesec (95% CI: 14,6; NP) u grupi lečenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 14,9 meseci (95% CI: 4,9; 17,0) u grupi lečenoj sorafenibom.

Kaplan-Meier-ove krive za OS (analiza ažuriranih podataka) i PFS (primarna analiza) prikazane su na Slikama 21 odnosno 22.

Tabela 21: Sažetak rezultata vezanih za efikasnost (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)

Ključni parametri praćenja efikasnosti	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
OS	n=336	n=165
Broj smrtnih ishoda (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Medijana vremena do događaja (meseći)	NP	13,2
95% CI	(NP; NP)	(10,4; NP)
Stratifikovani HR [‡] (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-vrednost ¹	0,0006	
6-mesečni OS (%)	84,8%	72,3%
PFS prema proceni nezavisnog tela (RECIST, verzija 1.1)	n=336	n=165
Broj događaja (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Medijana trajanja PFS-a (meseći)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifikovani HR [‡] (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-vrednost ¹	<0,0001	
6-mesečni PFS (%)	54,5%	37,2%
ORR prema proceni nezavisnog tela (RECIST, verzija 1.1)	n=326	n=159
Broj pacijenata sa potvrđenim odgovorom (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-vrednost ²	<0,0001	
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	18 (5,5%)	0
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Broj pacijenata sa stabilnom bolešću (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
Trajanje odgovora prema proceni nezavisnog tela (RECIST, verzija 1.1)	n=89	n=19
Medijana u mesecima	NP	6,3
95% CI	(NP; NP)	(4,7; NP)
Raspon (meseći)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
ORR prema proceni nezavisnog tela (mRECIST za HCC)	n=325	n=158
Broj pacijenata sa potvrđenim odgovorom (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-vrednost ²	<0,0001	
Broj pacijenata sa potpunim odgovorom (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Broj pacijenata sa delimičnim odgovorom (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Broj pacijenata sa stabilnom bolešću (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
Trajanje odgovora prema proceni nezavisnog tela (mRECIST za HCC)	n=108	n=21
Medijana u mesecima	NP	6,3
95% CI	(NP; NP)	(4,9; NP)
Raspon (meseći)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
[‡] Stratifikovao prema geografskoj regiji (Azija [osim Japana] ili ostatak sveta), makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju van jetre (da ili ne) i početnoj vrednosti AFP-a (< 400 ili ≥ 400 nanogram/mL) 1. Na osnovu dvostranog stratifikovanog <i>long-rang</i> testa 2. Nominalne p-vrednosti na osnovu dvostranog <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> -ovog testa + označava cenzurisanu vrednost. PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; RECIST= Kriterijumi za ocenu odgovora kod solidnih tumora verzija 1.1; mRECIST za HCC = modifikovani RECIST kriterijumi za hepatocelularni karcinom; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; NP = ne može se proceniti		

Slika 21: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja u ITT populaciji (analiza ažuriranih podataka iz ispitivanja IMbrave150)

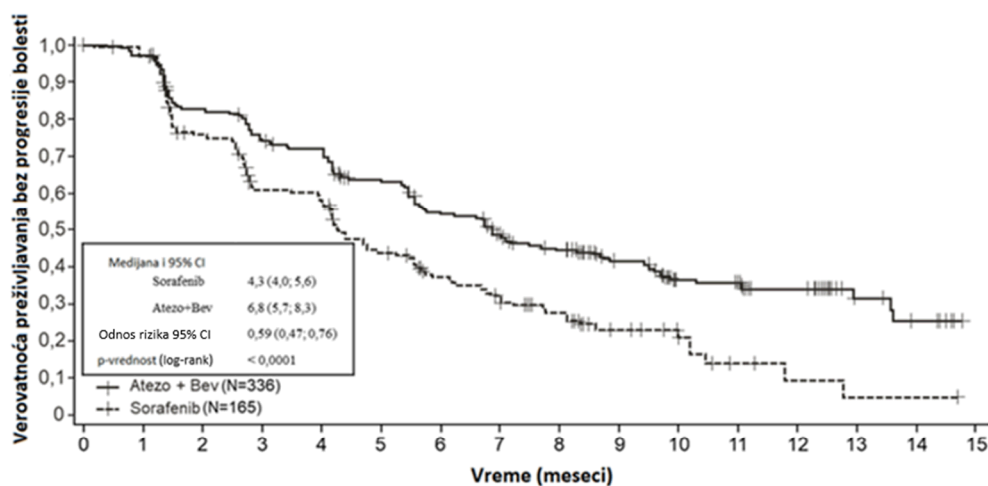


Broj pacijenata pod rizikom

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

Odnos rizika preuzet je iz stratifikovane analize. Stratifikovani faktori uključuju geografsku regiju (Azija [osim Japana] ili ostatak sveta), makrovaskularnu invaziju i/ili širenje van jetre (da ili ne) i AFP (< 400 ili ≥ 400 ng/mL) pri odabiru prema interaktivnom sastavu govornog ili mrežnog odgovora (engl. *Interactive voice or web response system, IxRS*).

Slika 22: Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema proceni nezavisnog tela na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma u ITT populaciji (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)



Broj pacijenata pod rizikom

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

Odnos rizika i p-vrednost preuzeti su iz stratifikovane analize.

Stratifikovani faktori uključuju geografsku regiju (Azija [osim Japana] ili ostatak sveta), makrovaskularnu invaziju i/ili širenje van jetre (da ili ne) i AFP (< 400 ili ≥ 400 ng/mL) pri odabiru prema interaktivnom sastavu govornog ili mrežnog odgovora (IxRS).

Efikasnost kod starijih osoba

Sveukupno nisu primećene razlike u efikasnosti leka između pacijenata starosti ≥ 65 godina i mlađih pacijenata koji su primali atezolizumab kao monoterapiju. U ispitivanja IMpower150, starosti od ≥ 65 godina bila je povezana sa smanjenim delovanjem atezolizumaba kod pacijenata koji su primali atezolizumab u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom.

Podaci o pacijentima starosti ≥ 75 godina iz ispitivanja IMPower150, i IMpower133 i IMpower110 suviše su ograničeni da bi se mogli doneti zaključci o toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Sprovedeno je multicentrično, ispitivanje otvorenog dizajna, rane faze kod pedijatrijskih (uzrasta < 18 godina, $n=69$) i mlađih odraslih pacijenata (starosti 18 – 30 godina, $n=18$) sa solidnim tumorima koji su doživeli relaps ili progresiju bolesti, kao i kod onih sa *Hodgkin*-ovim i *non-Hodgkin*--ovim limfomom, radi procene bezbednosti i farmakokinetike atezolizumaba. Pacijenti su primali atezolizumab intravenskim putem u dozi od 15 mg/kg telesne mase svake 3 nedelje (videti odeljak 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Izloženost atezolizumabu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu od 1 mg/kg telesne mase do 20 mg/kg telesne mase uključujući fiksnu dozu od 1200 mg svake 3 nedelje. Populaciona analiza koja je obuhvatila 472 pacijenta opisala je farmakokinetiku atezolizumaba za raspon doze: 1 do 20 mg/kg telesne mase sa linearnim dvoprostornim modelom dispozicije sa eliminacijom prvog reda. Farmakokinetička svojstva atezolizumaba u intravenskoj dozi od 840 mg primenjenoj svake 2 nedelje, 1200 mg primenjenoj svake 3 nedelje i 1680 mg primenjenoj svake 4 nedelje jednaka su; očekuje se da će se uz ta tri režima doziranja postići uporedivi nivoi ukupne izloženosti. Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da se stanje ravnoteže postiže nakon 6 do 9 nedelja višestrukog doziranja. Sistemska akumulacija u oblasti ispod krive, maksimalna koncentracija i najniža koncentracija pre primene leka povećale su se 1,91, 1,46 i 2,75 puta, redom.

Resorpcija

Atezolizumab se daje kao intravenska infuzija.

Distribucija

Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da je zapremina distribucije u centralnom delu 3,28 L, a da je zapremina u stanju ravnoteže 6,91 L kod uobičajenog pacijenta.

Biotransformacija

Metabolizam atezolizumaba nije direktno proučen. Antitela se uglavnom izbacuju katabolizmom.

Eliminacija

Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da je klirens atezolizumaba 0,200 L dnevno i da je uobičajeno terminalno poluvreme eliminacije 27 dana.

Posebne populacije

Na osnovu populacione farmakokinetike i analiza podataka o odgovoru na izloženost, starost (21 – 89 godina), region, etnička pripadnost, oštećenje funkcije bubrega, blago oštećenje funkcije jetre, nivo ekspresije PD-L1 i funkcionalni ECOG status nemaju nikakav uticaj na farmakokinetiku atezolizumaba. Telesna masa, pol, pozitivan status ATA, vrednosti albumina i opterećenje tumorom imaju statistički značajan uticaj na farmakokinetiku atezolizumaba, ali taj uticaj nije i klinički relevantan. Ne preporučuju se prilagođavanje doze.

Starije osobe

Nisu sprovedene posebne studije atezolizumaba kod starijih pacijenata. Uticaj starosti na farmakokinetiku atezolizumaba procenjivao se u populacionoj farmakokinetičkoj analizi. Starost nije definisana kao značajna kovarijabla koja utiče na farmakokinetiku atezolizumaba na onsovu raspona starosti pacijenata od 21 do 89 godina (n = 472), i medijane od 62 godine starosti. Nije zabeležena nikakva klinički važna razlika u farmakokinetici atezolizumaba među pacijentima <65 godina (n = 274), pacijentima od 65 do 75 godina (n = 152) i pacijentima >75 godina (n = 46) (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički rezultati jednog multicentričnog, otvorenog ispitivanja rane faze koje je sprovedeno kod pedijatrijskih (< 18 godina, n=69) i mladih odraslih pacijenata (18 - 30 godina, n=18) pokazuju da su klirens i volumen distribucije atezolizumaba, nakon normalizacije prema telesnoj masi, bili uporedivi kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali dozu od 15 mg/kg telesne mase i mladih odraslih pacijenata koji su primali dozu od 1200 mg atezolizumaba svake 3 nedelje, uz trend smanjenja izloženosti leku sa smanjenjem telesne mase kod pedijatrijskih pacijenata. Te razlike nisu bile povezane sa smanjenjem koncentracije atezolizumaba ispod ciljne terapijske izloženosti. Podaci kod dece mlađe od 2 godine su ograničeni, pa se ne mogu izvesti konačni zaključci.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene posebne studije sa atezolizumabom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi nisu otkrivene nikakve klinički značajne razlike u klirensu atezolizumaba kod pacijenata sa blagim (procenjena stopa glomerularne filtracije [eGFR] 60 do 89 mL/min/1,73 m²; n = 208) ili umerenim (eGFR 30 do 59 mL/min/1,73 m²; n = 116) oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa očuvanom (eGFR veća od ili jednaka 90 mL/min/1,73 m²; n = 140) funkcijom bubrega. Samo mali broj pacijenata imao je teško oštećenje bubrega (eGFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²; n = 8) (videti odeljak 4.2). Uticaj teškog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene zasebne studije sa atezolizumabom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo klinički značajnih razlika u klirensu atezolizumaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (vrednost bilirubina ≤ GGN i vrednost AST > GGN ili vrednost bilirubina > 1,0 x do 1,5 x GGN i bilo koja vrednost AST) ili kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (vrednost bilirubina > 1,5 do 3 x GGN i bilo koja vrednost AST-a) u odnosu na pacijente sa očuvanom funkcijom jetre (vrednost bilirubina ≤ GGN i vrednost AST ≤ GGN). Nisu dostupni podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vrednost bilirubina > 3 x GGN i bilo koja vrednost AST-a). Oštećenje funkcije jetre definisano je prema kriterijumima za procenu oštećenja funkcije jetre radne grupe za poremećaje funkcije organa Nacionalnog instituta za borbu protiv raka (engl. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) (videti odeljak 4.2). Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (vrednost bilirubina > 3 x GGN i bilo koja vrednost AST) na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenosti

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se utvrdio karcinogeni potencijal atezolizumaba.

Mutagenost

Nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni potencijal atezolizumaba. Ipak, ne očekuje se da monoklonska antitela menjaju DNK ili hromosome.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja atezolizumaba na fertilitet; ali je ispitivanje muških i ženskih reproduktivnih organa makaki majmuna uključeno u studiju hronične toksičnosti. Primena atezolizumaba na ženama majmuna svake nedelje po procenjenoj vrednosti PIK-a otprilike 6 puta većoj od vrednosti PIK-a kod pacijenata koji su primali preporučenu dozu, uzrokovala je neuobičajene menstrualne cikluse i izostanak nastanka novih žutih tela u jajnicima, ali ti su uticaji bili reverzibilni. Nije bilo uticaja na muške reproduktivne organe.

Teratogenost

Nisu sprovedene nikakve studije reproduktivne toksičnosti ni studije teratogenosti sa atezolizumabom na životinjama. Studije na životinjama pokazale su da inhibicija puta PD-L1/PD-1 može dovesti do imunski uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda. Primena atezolizumaba može dovesti do oštećenja fetusa, uključujući embriofetalnu smrt.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin
Sirćetna kiselina, glacijalna
Saharoza
Polisorbat 20 (E 432)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

3 godine.

Razblaženi rastvor

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom najviše 24 sata na temperaturi $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ili tokom najviše 30 dana na temperaturi od 2°C do 8°C od trenutka pripreme.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor za infuziju treba odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili 8 sati na sobnoj temperaturi ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), osim ako je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tipa I sa zatvaračem od butil gume sa aluminijumskom kapicom sa plastičnim poklopcem (flip-off) koja sadrži 14 mL ili 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Tecentriq ne sadrži nikakav antimikrobni konzervans ni bakteriostatska sredstva i treba da ga priprema zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku kako bi se osigurala sterilnost pripremljenih rastvora. Za pripremu leka Tecentriq koristite sterilnu iglu i špric.

Aseptična priprema, rukovanje i čuvanje:

Kod pripreme infuzije mora se osigurati aseptično rukovanje lekom.

- Pripremu treba da sprovodi obučeno osoblje u aseptičnim uslovima i u skladu sa pravilima dobre prakse, posebno onima koja se odnose na aseptičnu pripremu lekova za parenteralnu primenu.
- Pripremu treba sprovoditi u komori sa laminarnim protokom vazduha ili u biološki bezbednosnom kabinetu primenjujući standardne mere opreza za bezbedno rukovanje lekovima za intravensku primenu.
- Pripremljeni rastvor za intravensku infuziju treba čuvati na odgovarajući način kako bi se održali aseptični uslovi.

Ne mučkati.

Uputstva za razblaženje

Za preporučenu dozu od 840 mg: potrebno je izvući 14 mL koncentrata leka Tecentriq iz bočice i razblažiti u polivinilhloridnoj (PVC), poliolefinskoj (PO), polietilenskoj (PE) ili polipropilenskoj (PP) kesi za infuziju koja sadrži natrijum-hlorid rastvor za injekciju od 9 mg/mL (0,9%).

Za preporučenu dozu od 1200 mg: dvadeset mL koncentrata leka Tecentriq treba izvući iz bočice i razblažiti u polivinilhloridnoj (PVC), poliolefinskoj (PO), polietilenskoj (PE) ili polipropilenskoj (PP) kesi za infuziju koja sadrži rastvor natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za injekciju.

Za preporučenu dozu od 1680 mg: potrebno je izvući 28 mL koncentrata leka Tecentriq iz dve bočice leka Tecentriq od 840 mg i razblažiti u polivinilhloridnoj (PVC), poliolefinskoj (PO), polietilenskoj (PE) ili polipropilenskoj (PP) kesi za infuziju koja sadrži natrijum-hlorid rastvor za injekciju od 9 mg/mL (0,9%).

Nakon razblaživanja, konačna koncentracija razblaženog rastvora treba da bude između 3,2 mg/mL i 16,8 mg/mL. Kesi treba pažljivo okrenuti kako bi se promešao rastvor, ali i izbegla pojava pene. Infuziju treba dati odmah nakon pripreme (videti odeljak 6.3).

Lekove za parenteralnu primenu treba vizuelno pregledati zbog čestica i promene boje pre primene. Ukoliko se primete čestice ili promena boje, rastvor se ne sme upotrebiti.

Nisu zabeležene inkompatibilnosti između leka Tecentriq i intravenskih kesa u kojima se nalazi proizvod, a čije su površine od PVC-a, PO-a, PE-a ili PP-a. Pored toga nisu zabeležene ni inkompatibilnosti sa filter membranama od polisersulfona ili polisulfona, niti sa setovima za infuziju i drugim pomoćnim sredstvima za infuziju od PVC-a, PE-a, polibutadiena ili polieteruretana. Upotreba filter membrana je opcionalna.

U istoj infuzijskoj liniji ne smeju se istovremeno primenjivati drugi lekovi.

Uklanjanje

Odlaganje leka Tecentriq u životnu sredinu treba svesti na najmanju moguću meru.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE DOO BEOGRAD

Vladimira Popovića 8a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Tecentriq, 840 mg/14 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 001240070 2025

Tecentriq, 1200 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-03442-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Tecentriq, 840 mg/14 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Datum prve dozvole: 11.09.2020. godine

Datum poslednje dozvole: 10.10.2025.

Tecentriq, 1200 mg/20 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Datum prve dozvole: 02.03.2018. godine

Datum poslednje dozvole: 05.09.2023. godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.