

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg концентрат за раствор за инфузија

Tecentriq (atezolizumab) 840 mg концентрат за раствор за инфузија



Handwritten signature

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Tecentriq/Тецентрик 1200 mg концентрат за раствор за инфузија.

Tecentriq/Тецентрик 840 mg концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Tecentriq/Тецентрик 840 mg концентрат за раствор за инфузија

Секоја вијала од 14 ml од концентратот содржи 840 mg atezolizumab*.

Tecentriq/Тецентрик 1200 mg концентрат за раствор за инфузија

Секоја вијала од 20 ml од концентратот содржи 1200 mg atezolizumab*.

После разредување (видете во делот 6.6), финалната концентрација од растворот треба да биде помеѓу 3,2 и 16.8 mg/ml

*Atezolizumab е хуманизирано IgG1 моноклонално антителио против лиганд рецептор програмиран за клеточна смрт 1 (англиски *programmed death ligand 1*, PD-L1) произведено со Fc-инженеринг во клетки на јајници од кинески хрчак со рекомбинантна ДНК технологија.

За целосна листа на ексципиенси, видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Бистра, безбојна до слабо жолтеникава течност.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

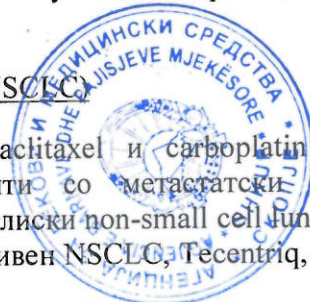
Уротелен карцином (UC)

Tecentriq како монотерапија е индициран за лекување на возрасни пациенти со локално напреднат или метастазиран уротелен карцином (англиски urothelial carcinoma - UC):

- кои претходно примале хемотрапија која содржи платина или
- пациенти кои се сметаат за неподобни за лекување со cisplatin, и чии тумори имаат PD-L1 експресија $\geq 5\%$ (видете дел 5.1).

Не-ситно клеточен карцином на бели дробови (NSCLC)

Tecentriq во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin е индициран за прволинијски третман на возрасни пациенти со метастатски не-сквамозен не-ситноклеточен карцином на белите дробови (англиски non-small cell lung cancer - NSCLC). Кај пациенти со EGFR мутација или ALK-позитивен NSCLC, Tecentriq, во комбинација со



bevacizumab, paclitaxel и carboplatin, е индициран само по неуспех на соодветните таргетираны терапии (видете дел 5.1).

Tecentriq, во комбинација со nab-paclitaxel и carboplatin, е индициран за прволиниски третман на возрасни пациенти со метастатски не-сквамозен NSCLC кои немаат EGFR мутација или ALK позитивен NSCLC (види дел 5.1).

Tecentriq како монотерапија е индициран за прволиниски третман на возрасни пациенти со метастатски не-ситноклеточен карцином на белите дробови (NSCLC) кои имаат PD-L1 експресија $\geq 50\%$ на туморски клетки (TC) или $\geq 10\%$ тумор-инфилтрирачки имуни клетки (IC) и кои немаат EGFR мутација или ALK-позитивен NSCLC (види дел 5.1).

Tecentriq како монотерапија е индициран за лекување на возрасни пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC кои претходно примале хемотерапија. Пациентите со EGFR мутација или ALK-позитивен NSCLC треба исто така да имаат примено таргетираны терапии пред употреба на Tecentriq (видете дел 5.1).

Ситно клеточен карцином на бели дробови (SCLC)

Tecentriq во комбинација со carboplatin и etoposide, е индициран за прволинијски третман на возрасни пациенти со ситно клеточен карцином на бели дробови во напредна фаза (ES-SCLC) (видете дел 5.1).

Тројно-негативен карцином на дојка (TNBC)

Tecentriq во комбинација со nab-paclitaxel е индициран за третман на возрасни пациенти со нересектабилен локално напреднат или метастатски тројно-негативен карцином на дојка (TNBC) чии тумори имаат PD-L1 експресија $\geq 1\%$ и кои претходно не примиле хемотерапија за метастатска болест.

Хепатоцелуларен карцином (HCC)

Tecentriq во комбинација со bevacizumab, е индициран за третман на возрасни пациенти со напреден или иноперабилен хепатоцелуларен карцином (HCC) кои претходно не примале системска терапија (види дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со Tecentriq мора да го иницира и набљудува лекар со искуство во лекување на карциноми.

PD-L1 тестирање за пациенти со UC или TNBC или NSCLC

Монотерапија со Tecentriq

Прволиниски третман (1L) кај пациенти со UC и NSCLC треба да биде селектиран базирано на туморската експресија на PD-L1 потврдено со валидиран тест (види дел 5.1).

Tecentriq во комбинирана терапија

Пациентите со претходно нетретиран TNBC треба да се селектираат за третман врз основа на нивото на туморската експресија на PD-L1 потврдено со валидиран тест (видете дел 5.1).

Дозирање

Препорачаната доза на Tecentriq е или 840 mg администрирани интравенски секои 2 недели, или 1 200 mg администрирани интравенски секои 3 недели, или 1 680 mg администрирани интравенски секои 4 недели, како што е прикажано во табела 1.

Кога Tecentriq се администрира како комбинирана терапија ве молиме да се повикате на целосните збирни извештаи за особините на лековите на комбинираните продукти (видете дел 5.1).

Table 1: Препорачани дози на Tecentriq со интравенска администрација

Индикација	Препорачана доза и распоред	Времетраење на третман
Tecentriq како монотерапија		
1L Уротелен карцином (UC)	840 mg на секои 2 недели или 1 200 mg на секои 3 недели или 1 680 mg на секои 4 недели	До прогресија на болеста или до појава на токсичност со која не може да се управува
1L не-ситноклеточен карцином на белите дробови (NSCLC)		

Индикација	Препорачана доза и распоред	Времетраење на третман
2L UC	840 mg на секои 2 недели или 1 200 mg на секои 3 недели или 1 680 mg на секои 4 недели	До губењето на клиничкиот бенефит или до појава на токсичност со која не може да се управува
2L NSCLC		
Tecentriq во комбинирана терапија		
1L не-сквамозен NSCLC со bevacizumab, paclitaxel, и carboplatin	Индукција и дози на одржување: 840 mg на секои 2 недели или 1 200 mg на секои 3 недели или 1 680 mg на секои 4 недели Tecentriq треба да се администрира прв кога се дава истиот ден Индукциска фаза (иницијална) за комбинација (четири или шест циклуси): Bevacizumab, paclitaxel, и потоа carboplatin се администрираат на секои 3 недели. Фаза на одржување (без хемотерапија): Bevacizumab на секои 3 недели.	До прогресија на болеста или токсичност со која не може да се управува. Атипични одговори (на пр. иницијална прогресија на болеста која следи по намалување на туморот) биле забележани со континуиран третман на Tecentriq по прогресија на болеста. Третманот по прогресија на болеста треба да се земе во предвид со одлука на лекарот.
1L не-сквамозен NSCLC со nab-paclitaxel и carboplatin	Индукциска фаза (иницијална) и фаза на одржување: 840 mg на секои 2 недели или 1 200 mg на секои 3 недели или 1 680 mg на секои 4 недели Tecentriq треба да се администрира прв кога се дава истиот ден Индукциона фаза за комбинација (четири или шест циклуси): Nab-paclitaxel, и carboplatin се администрираат на ден 1; дополнително, nab-paclitaxel се администрира на деновите 8 и 15 од секој 3-неделен циклус	Фаза на одржување: до прогресија на болеста или токсичност со која не може да се управува. Атипични одговори (на пр. иницијална прогресија на болеста која следи по намалување на туморот) биле забележани со континуиран третман на Tecentriq по прогресија на болеста. Третманот по прогресија на болеста треба да се земе во предвид со одлука на лекарот.

Индикација	Препорачана доза и распоред	Времетраење на третман
1L ситно клеточен карцином на бели дробови во напредна фаза (ES-SCLC) со carboplatin и etoposide	Индукциска фаза (иницијална) и фаза на одржување: • 840 mg на секои 2 недели или • 1 200 mg на секои 3 недели или • 1 680 mg на секои 4 недели Tecentriq треба да се администрира прв кога се дава истиот ден. Индукциона фаза за комбинација (четири циклуси): Carboplatin, а потоа etoposide се администрираат на ден 1; etoposide исто така се администрира на деновите 2 и 3 од секој 3-неделен циклус.	Фаза на одржување: до прогресија на болеста или токсичност со која не може да се управува. Атипични одговори (на пр. иницијална прогресија на болеста која следи по намалување на туморот) биле забележани со континуиран третман на Tecentriq по прогресија на болеста. Третманот по прогресија на болеста треба да се земе во предвид со одлука на лекарот.
1L нересектабилен локално напреднат или метастатски тројно-негативен карцином на дојка (TNBC) со nab-paclitaxel	• 840 mg на секои 2 недели или • 1 200 mg на секои 3 недели или • 1 680 mg на секои 4 недели Tecentriq треба да се администрира пред nab-paclitaxel кога се даваат истиот ден. Nab-paclitaxel треба да се администрира со 100 mg/m² на деновите 1, 8, и 15 од секој 28-дневен циклус.	До прогресија на болеста или токсичност со која не може да се управува..
Напреден или иноперабилен хепатоцелуларен карцином (HCC) со bevacizumab	• 840 mg на секои 2 недели или • 1 200 mg на секои 3 недели или • 1 680 mg на секои 4 недели Tecentriq треба да се администрира пред bevacizumab кога се дава истиот ден. Bevacizumab се администрира со 15 mg/kg ТТ на секои 3 недели.	До прогресија на болеста или токсичност со која не може да се управува.

Одложени или пропуштени дози

Ако планираната доза на Tecentriq се пропушти, истата треба да биде администрирана што е можно побрзо. Распоредот на администрацијата мора да биде прилагоден со цел да се одржи соодветен интервал помеѓу дозите.

Прилагодување на дозата за време на лекувањето



Не се препорачува намалување на дозата на Tecentriq.

Одложување или прекин на дозата (видете дел 4.4 и 4.8)

Табела 2: Препорака за прилагодување на дозата на лекот Tecentriq

Имунолошки несакани реакции	Тежина	Прилагодување на лекувањето
Пнеумонитис	2. степен	Да се одложи употреба на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога настаните ќе се подобрат до степен 0. или 1. во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди ќе се намали на ≤ 10 mg дневно prednisone или еквивалентен лек.
	3. или 4. степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Хепатитис кај пациенти без хепатоцелуларен карцином (НСС)	2. степен: (ALT или AST > 3 -5 x над горна граница на нормала (ГГН) или Билирубин во крвта $> 1,5$ -3 x ГГН)	Да се одложи употреба на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога настаните ќе се подобрат до степен 0. или 1. во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди ќе се намали на ≤ 10 mg дневно prednisone или еквивалентен лек.
	3. или 4. степен: (ALT или AST > 5 x ГГН или Билирубин во крвта > 3 x ГГН)	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Хепатитис кај пациенти со хепатоцелуларен карцином (НСС)	Доколку AST/ALT се во нормални граници на почетокот и се покачат до >3 x до ≤ 10 x ГГН или Доколку AST/ALT се >1 до ≤ 3 x ГГН на почетокот и се покачат до >5 x до ≤ 10 x ГГН или Доколку AST/ALT се >3 x до ≤ 5 x ГГН на почетокот и се покачат до >8 x до ≤ 10 x ГГН	Да се прекине со Tecentriq Терапијата може да се продолжи доколку НД се подобри на Степен 0 или Степен 1 во тек на 12 недели и кортикостероидите се намалени на ≤ 10 mg prednisone или еквивалент на ден

	Доколку AST/ALT се покачат на $>10\times$ ГТН или вкупниот билирубин се зголеми $>3\times$ ГТН	Перманентно да се прекине со Tecentriq
Колитис	Дијареа 2. или 3. степен (зголемување за ≥ 4 столица/ден споредено пред почетокот на терапијата) или Симптоматски колитис	Да се одложи употреба на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога настаните ќе се подобрат до степен 0. или 1. во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди ќе се намали на ≤ 10 mg дневно prednisone или еквивалентен лек.
	Дијареа или колитис 4. степен (опасен по живот, индицирана е хитна интервенција)	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Хипотиреоза или хипертиреоза	Симптоматска	Да се одложи употребата на Tecentriq <u>Хипотиреоза:</u> Лекувањето може да се продолжи кога симптомите ќе се стават под контрола со хормон заместителна терапија за тироидната жлезда, а вредностите на TSH ќе почнат да опаѓаат <u>Хипертиреоза:</u> Лекувањето може да се продолжи кога симптомите ќе се стават под контрола со анти tiroidни лекови, а функцијата на тироидната жлезда ќе се подобри.
Инсуфициенција на надбубрежни жлезди	Симптоматска	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога симптомите ќе се подобрат до 0. или 1. степен во рамките на 12 недели, дозата на кортикостероидите ќе се намали на ≤ 10 mg prednisone или еквивалентен лек на ден, а состојбата на пациентот ќе се стабилизира со надоместителна терапија.
Хипофизитис	2. или 3. степен	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога симптомите ќе се подобрат до 0. или 1. степен во рамките на 12 недели, дозата на кортикостероидите ќе се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек, а состојбата на пациентот ќе се стабилизира со терапија за надоместување



	4. степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Дијабетес mellitus тип 1	Хипергликемија 3. или 4. степен (глукоза на гладно > 250 mg/dl или 13,9 mmol/l)	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога ќе се воспостави метаболичка контрола со инсулин заместителна терапија
Реакции поврзани со инфузијата	1. или 2. степен	Да се намали брзината на инфузијата или привремено да се прекине нејзината примена. Лекувањето може да се продолжи кога реакцијата ќе се повлече
	3. или 4. степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Осип/Сериозни кожни несакани реакции	3. степен или сомнеж за Stevens-Johnson синдром (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога симптомите ќе се подобрат до степен 0 или степен 1 во текот на 12 недели и дозата на кортикостероидите ќе се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек
	4. степен или потврден Stevens-Johnson синдром (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Синдром на мијастенија/ мијасетенија гравис, Guillain-Barre-ов синдром и менингоенцефалитис	Сите степени	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Панкреатитис	3. или 4. степен на зголемени серумски вредности на амилаза или липаза (> 2 x ГГН) или 2. или 3. степен на панкреатитис	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да се продолжи кога серумските вредности на амилаза и липаза ќе се подобрат до 0. или 1. степен во рамките на 12 недели, или кога ќе се повлечат симптомите на панкреатитис, дозата на кортикостероидите ќе се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек
	4. степен или рекурентен панкреатитис од било кој степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Миокардитис		

	Степен 2 . или над 4. степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Нефритис	2. степен: (ниво на креатинин > 1,5 до 3,0 x основно ниво или > 1,5 до 3,0 x ГГН)	Да се одложи употребата на Tecentriq Лекувањето може да продолжи кога симптомите ќе се подобрат до 0. или 1. степен за време од 12 недели и дозата на кортикостероидите да се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек
	3. и 4. степен: (ниво на креатинин > 3,0 x основно ниво или > 3,0 x ГГН)	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Миозитис	2. или 3. степен	Да се одложи употребата на Tecentriq
	4. степен или рекурентен 3 степен миозитис	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq
Други имунолошки несакани реакции	2. или 3. степен	Да се одложи употребата додека несаканите реакции не се подобрат до 0-1. степен за време од 12 недели, и дозата на кортикостероидите да се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек
	4. степен или рекурентен 3. степен	Трајно да се прекине лекувањето со Tecentriq (освен ендокринопатии контролирани со хормон заместителна терапија)

Напомена: Степените на токсичност се во согласност со верзијата 4.0 Заеднички терминологички критериум за несакани дејства на националниот институт за рак (англиски National cancer institute common terminology criteria for adverse events, NCI-CTCAE v4).

¹. Независно од тежината

Посебна популација

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Tecentriq кај деца и адолесценти помлади од 18 години сèуште не е утврдена. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направат препораки за дозирање.

Стари лица

Според популациска фармакокинетска анализа, не е потребно да се прилагодува дозата на лекот Tecentriq кај пациенти на возраст од ≥ 65 години (видете во деловите 4.8 и 5.1).

Азиски пациенти

Поради зголемената хематолошка токсичност забележана кај азиските пациенти во студијата IMpower150, се препорачува почетната доза на paclitaxel да изнесува 175 mg/m² на секои три недели.



Оштетена функција на бубрезите

Според популациска фармакокинетска анализа не е потребно да се прилагодува дозата кај пациенти со благо или умерено оштетена функција на бубрезите (видете дел 5.2). Податоците за употреба кај пациенти со тешка оштетена функција на бубрези се премногу ограничени за да врз основа на нив се донесе заклучок за таа популација.

Оштетена функција на црн дроб

Според популациска фармакокинетска анализа, не е потребно да се прилагодува доза кај пациенти со лесна или умерено оштетена функција на црн дроб. Tecentriq не бил испитуван кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 5.2).

Функционален ECOG статус ≥ 2

Пациенти со функционален ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус ≥ 2 не биле вклучени во клиничките студии за лекување на NSCLC, TNBC, ES-SCLC, за второлинијско лекување на уротелен карцином (UC) и HCC (видете делови 4.4 и 5.1).

Начин на употреба

Tecentriq е наменет за интравенска употреба. Инфузиите не смееат да се администрираат како брза или болусна интравенска инфузија.

Почетната доза на лекот Tecentriq мора да се администрира во период од 60 минути. Ако пациентот добро ја поднесе првата инфузија, сите следни инфузии можат да се администрираат во период од 30 минути.

За упатства за разредување и ракување со лекот пред да се употреби, видете во делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на atezolizumab или на некоја од помошните лековити супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Следливост

За да се подобри следливоста на биолошките лекови, заштитеното име и бројот на серијата на употребениот лек потребно е јасно да се евидентираат (или наведат) во здравствениот картон на пациентот.

Имунолошки предизвикани несакани реакции

Повеќето имунолошки предизвикани несакани реакции (англиски immune-related adverse reactions) кои се јавиле во текот на лекувањето со atezolizumab се повлекле со привремен прекин на употребата на atezolizumab и воведување на кортикостероиди и/или супортивна грижа. Забележени се имунолошки предизвикани несакани реакции кои зафатиле повеќе од еден телесен систем. Имунолошки предизвикани несакани реакции поврзани со

употреба на atezolizumab можат да се јават и после употреба на последната доза од овој лек.

Ако постои сомнеж за имунолошки предизвикани несакани реакции, потребно е да се спроведе детална порценка за да се потврди етиологијата или да се исклучат други причинители. Во зависност од тежината на несаканите реакции, треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се применат кортикостероиди. После подобрување до ≤ 1 .степен, употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во период од ≥ 1 месец. Врз основа на ограничени податоци од клиничките испитувања кај пациенти кај кои имунолошки предизвиканите несакани реакции не можеле да се контролираат со системски кортикостероиди, може да се разгледа употреба на други системски имunosупресиви.

Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на било кои имунолошки предизвикани несакани реакции од 3.степен кои повторно се јавуваат или во случај на било кои имунолошки предизвикани несакани реакции од 4.степен, со исклучок на ендокринопатија контролирана со хормонска заместителна терапија (видете делови 4.2 и 4.8).

Имунолошки предизвикан пнеумонитис

Во клиничките студии со atezolizumab забележани се случаи на пнеумонитис, вклучувајќи случаи со смртен исход (видете дел 4.8). Пациентите треба да бидат набљудувани заради можна појава на знаци и симптоми на пнеумонитис и треба да се исклучат сите други причини кои не се имунолошки предизвикан пнеумонитис.

Во случај на пнеумонитис од 2.степен треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се воведо доза од 1-2 mg/kg телесна тежина/ден prednisone или еквивалентен лек. Ако симптомите се подобрат до ≤ 1 .степен, употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во период од ≥ 1 месец. Лекувањето со atezolizumab може да продолжи ако настаните се подобрат до ≤ 1 .степен во рамки на 12 недели, а дозата на кортикостероиди се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек. Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на пнеумонитис 3. или 4.степен.

Имунолошки предизвикан хепатитис

Во клиничките студии со atezolizumab забележани се случаи на хепатитис, од кои некои имале смртен исход (видете дел 4.8). Пациентите треба да се набљудуваат заради можна појава на знаци и симптоми на хепатитис.

Вредностите на аспартат аминотрансфераза (AST) аланин аминотрансфераза (ALT) и билирубин треба да се контролираат пред почетокот на лекување со atezolizumab, периодично во тек на лекувањето и секогаш кога е индицирано врз основа на клиничка проценка.



Кај пациентите без НСС, ако настаните од 2.степен (ALT или $AST > 3-5 \times ГГН$ или билирубин во крвта $> 1,5 - 3 \times ГГН$) траат подолго од 5-7 дена, треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се воведо 1-2 mg/kg телесна тежина/ден prednisone или еквивалент. Ако настаните се подобрат до ≤ 1 .степен, употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во период од ≥ 1 .месец.

Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи ако настаните се подобрат до ≤ 1 .степен во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди се намали на ≤ 10 mg на ден prednisone или еквивалентен лек. Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на настан 3. или 4.степен (ALT или $AST > 5,0 \times ГГН$ или билирубин во крвта $> 3 \times ГГН$).

Кај пациенти со НСС, третманот со atezolizumab треба да се прекине доколку вредностите на ALT или AST се покачат на > 3 до $\leq 10 \times ГГН$ од нормалните вредности на почетокот, или > 5 до $\leq 10 \times ГГН$ кај пациенти кај кои вредностите биле од > 1 ГГН до $\leq 3 \times ГГН$ на почетокот, или > 8 до $\leq 10 \times ГГН$ кај пациенти кај кои вредностите биле од > 3 ГГН до $\leq 5 \times ГГН$ на почетокот, и перзистираат повеќе од 5 до 7 дена, и треба да се започне со 1 до 2 mg/kgTT/ден со prednisone или еквивалент. Доколку несаканото дејство се подобри $\leq$ Степен 1, терапијата со кортикостероиди треба постепено да се намалува во период ≥ 1 месец.

Третманот со atezolizumab може да се отпочне повторно доколку несаканото дејство се подобри на $\leq$ Степен 1 во тек на 12 недели и кортикостероидите се намалат на ≤ 10 mg prednisone или еквивалент на ден. Третманот со atezolizumab мора трајно да се прекине доколку ALT или AST се зголемат до $> 10 \times ГГН$ или вкупниот билирубин се зголеми $> 3 \times ГГН$).

Имунолошки предизвикан колитис

Во клиничките студии со atezolizumab забележани се случаи на дијареа или колитис (видете дел 4.8). Пациентите треба да се набљудуваат заради можна појава на знаци и симптоми на колитис.

Употребата на atezolizumab треба да се одложи во случај на дијареа 2. или 3. степен (зголемување за ≥ 4 столици/ден во однос на почетна вредност) или колитис (симптоматски). Во случај на дијареа или колитис од 2.степен, ако симптомите презистираат > 5 денови или повторно се појават, треба да се воведо 1-2 mg/kgTT/ден prednisone или еквивалентен лек. Во случај на дијареа или колитис од 3.степен треба да се започне лекување со интравенски кортикостероиди (1-2 mg/kgTT/ден methylprednisolone или еквиваленти). Откако ќе се подобрат симптомите, треба да се воведо лекување со prednisone или еквивалент во дози од 1 до 2 mg/kgTT на ден. Ако симптомите се подобрат до ≤ 1 . степен употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во времетраење во период од ≥ 1 .месец. Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи ако настаните се подобрат до ≤ 1 .степен во рамките на 12 недели, а

дозата на кортикостероиди се намали на ≤ 10 mg prednisone или еквивалентен лек на ден. Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на дијареа или колитис од 4.степен (опасен по живот, за кој е индицирана итна интервенција).

Имунолошки предизвикани ендокринопатии

Во клиничките студии со atezolizumab забележани се хипотиреоза, хипертиреоза, инсуфициенција на надбубрежни жлезди, хипофизитис и diabetes mellitus тип 1, вклучувајќи и дијабетична кетоацидоза (видете дел 4.8).

Пациентите треба да се набљудуваат заради можна појава на клинички знаци и симптоми на ендокринопатија. Функцијата на тироидната жлезда треба да се провери пред почеток на лекувањето со atezolizumab и да се контролира периодично во текот на лекувањето. Треба да се разгледа соодветно лекување на пациентите кои на почетокот на лекувањето имаат отстапувања во наодите на тестовите за функцијата на тироидната жлезда.

Асимптоматските пациенти со отстапувања во наодите на тестовите за функција на тироидната жлезда можат да примаат atezolizumab. Во случај на симптоматска хипотиреоза треба да се одложи употребата на atezolizumab и по потреба да се воведат хормон надоместителна терапија. Изолирана хипотиреоза може да се лекува со надоместителна терапија и без кортикостероиди. Во случај на симптоматска хипертиреоза треба да се одложи употребата на atezolizumab и по потреба да се воведат лек кој ја потиснува функцијата на тироидната жлезда. Лекувањето со atezolizumab може да продолжи кога симптомите ќе се стават под контрола, а функцијата на тироидната жлезда ќе почне да се подобрува.

Во случај на симптоматска инсуфициенција на надбубрежна жлезда треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се воведат лекување со интравенски кортикостероиди (1-2 mg/kgTT/ден methylprednisolone или еквивалентен лек).

Откако ќе се подобрат симптомите, треба да следи лекување со prednisone или еквивалентен лек во дози од 1 до 2 mg/kgTT на ден. Ако симптомите се подобрат до ≤ 1 . степен употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во времетраење во период од ≥ 1 месец. Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи ако настаните се подобрат до ≤ 1 . степен во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди се намали на ≤ 10 mg prednisone или еквивалент на ден, а состојбата на пациентот се стабилизира со надоместителна терапија (ако тоа е потребно).

Во случај на хипофизитис 2. или 3. степен треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се започне со интравенско лекување со кортикостероиди (1-2 mg/kgTT/ден prednisone или еквивалентен лек), а по потреба да се започне и хормон надоместително лекување. Откако ќе се подобрат симптомите, треба да се продолжи лекување со prednisone или еквивалентен лек во дози од 1 до 2 mg/kg на ден. Ако симптомите се подобрат до ≤ 1 . степен употребата на кортикостероиди треба да се прекине со постепено намалување на дозата во времетраење во период од ≥ 1 месец. Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи ако настаните се подобрат до ≤ 1 . степен во рамките на 12 недели, а дозата на кортикостероиди се намали на ≤ 10 mg prednisone или еквивалент на ден и состојбата на пациентот се

стабилизира со надоместителна терапија (ако е потребно). Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на хипофизитис 4.степен.

Во случај на diabetes mellitus тип 1 треба да се воведи лекување со инсулин. Во случај на хипергликемија ≥ 3 .степен (глукоза на гладно $> 250 \text{ mg/dl}$ или $13,9 \text{ mmol/l}$) треба да се одложи употребата на atezolizumab. Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи ако се воспостави метаболичка контрола со инсулин надоместителна терапија.

Имунолошки предизвикан менингоенцефалитис

Во клиничките студии со atezolizumab забележана е појава на менингоенцефалитис (видете дел 4.8). Пациентите треба да бидат набљудувани заради можна појава на клинички знаци и симптоми на менингитис или енцефалитис.

Во случај на менингитис или енцефалитис од било кој степен, лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине. Треба да се воведи лекување со интравенски кортикостероиди ($1\text{--}2 \text{ mg/kgTT/ден}$ methylprednisolone или еквиваленти). Откако ќе се подобрат симптомите, треба да се воведи лекување со prednisone или еквивалент во дози од 1 до 2 mg/kgTT на ден.

Имунолошки предизвикана невропатија

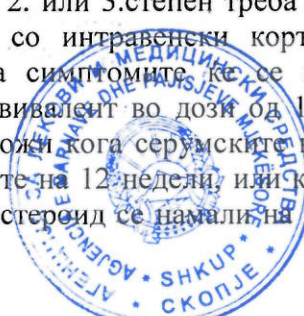
Кај пациенти кои примале atezolizumab забележани се мијастенички синдром/ мијастенија гравис или Guillain-Barre синдром, кои можат да бидат опасни по живот. Пациентите треба да бидат набљудувани заради можни симптоми на моторна и сензорна невропатија.

Во случај на мијастенички синдром/мијастенија гравис или Guillain-Barre синдром од било кој степен, лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине. Треба да се разгледа воведување на лекување со системски кортикостероиди со prednisone или еквивалент во дози од 1 до 2 mg/kgTT на ден.

Имунолошки предизвикан панкреатитис

Во клиничките студии со atezolizumab забележана е појава на панкреатитис, вклучувајќи зголемување на серумските вредности на амилаза и липаза (видете дел 4.8). Пациентите треба внимателно да се набљудуваат заради можна појава на знаци и симптоми кои укажуваат на панкреатитис.

Во случај на зголемени серумски вредности на амилаза или липаза ≥ 3 .степен ($> 2 \times \text{ГГН}$) или панкреатитис 2. или 3.степен треба да се одложи употребата на atezolizumab и да се воведи лекување со интравенски кортикостероиди ($1\text{--}2 \text{ mg/kgTT/ден}$ prednisone или еквивалент). Кога симптомите ќе се подобрат, треба да се продолжи лекување со prednisone или еквивалент во дози од 1 до 2 mg/kgTT/ден . Лекувањето со atezolizumab може да се продолжи кога серумските вредности на амилаза и липаза се подобрат до ≤ 1 .степен во рамките на 12 недели или кога ќе се повлечат симптомите на панкреатитис, а дозата на кортикостероид се намали на $\leq 10 \text{ mg}$ prednisone или еквивалентен лек на ден.



Лекувањето со atezolizumab мора трајно да се прекине во случај на панкреатитис од 4.степен или рекурентен панкреатитис од било кој степен.

Имунолошки предизвикан миокардитис

Случаеви на миокардитис, вклучително фатални случаеви биле забележани со atezolizumab (видете дел 4.8). Пациентите треба да се набљудуваат заради можна појава на знаци и симптоми на миокардитис. Миокардитис може да биде и клиничка манифестација на миозитис и треба да се третира соодветно.

Пациенти со кардијални или кардиопулмонални симптоми треба да бидат испитани заради евентуален миокардитис, со цел да се осигура започнување со соодветни мерки во раните фази. Доколку постои сомнеж за миокардитис третманот со atezolizumab треба да се прекине, и веднаш да се започне со системски кортикостероиди со дози од 1 до 2 mg/kg тт/ден на prednisone или еквивалент, и веднаш да се консултира кардиолог и да се започне третман согласно постоечките клинички протоколи. Откако дијагнозата на миокардитис е воспоставена, третманот со atezolizumab треба трајно да се прекине за миокардитис од степен ≥ 2 (види дел 4.2). Имунолошки предизвикан нефритис

Во клиничките студии со atezolizumab забележан е нефритис (видете дел 4.8). Пациентите треба да се набљудуваат за промени во реналната функција.

Лекувањето со atezolizumab треба да се одложи при 2. степен нефритис, и треба да се започне третман со системски кортикостероиди во доза од 1 до 2 mg/kgTT/дневно prednisone или еквивалентен лек. Третманот со atezolizumab може повторно да започне доколку состојбата се подобри до ≤ 1 . степен за време од 12 недели, и дозата на кортикостероидите е намалена на ≤ 10 mg дневно prednisone или еквивалентен лек. Третманот со atezolizumab треба трајно да се прекине при 3. или 4. степен на нефритис.

Имунолошки предизвикан миозитис

Случаи на миозитис, вклучително и фатални случаи, се забележани со atezolizumab (видете дел 4.8). Пациентите треба да се набљудуваат за знаци и симптоми на миозитис. Пациенти со можен миозитис треба да се следи за знаци за евентуален миокардитис.

Доколку пациентот развие знаци и симптоми на миозитис, треба внимателно да се набљудува и да се упати на понатамошна проценка од страна на специјалист, без одложување. Лекувањето со atezolizumab треба да се одложи при 2. степен или 3. степен миозитис и треба да се иницира третман со кортикостероиди (1-2 mg/kgTT/дневно prednisone или еквивалентен лек). Ако симптомите се подобрат до ≤ 1 . степен, постепено намалувајте ја дозата како што е клинички индицирано. Лекувањето со Tecentriq може повторно да започне ако настанот се подобри до ≤ 1 . степен за време од 12 недели, и дозата на кортикостероидите е намалена на ≤ 10 mg дневно перорален prednisone или еквивалентен лек. Третманот со Tecentriq треба трајно да се прекине при 4. степен или 3. степен рекурентен миозитис, или кога не е можно да се намали дозата на

кортикостероидите до ≤ 10 mg дневно prednisone за време од 12 недели по појава на настанот.

Имунолошки предизвикани сериозни кожни несакани реакции

Имунолошки предизвикани сериозни кожни несакани реакции (SCARs), вклучително случаеви на Stevens-Johnson синдром (SJS) и токсично епидермална некролиза (TEN), биле пријавени кај пациенти кои примале atezolizumab. Потребно е следење на пациентите за појава на евентуални сериозни кожни несакани реакции со исклучување на други предизвикувачи. Базирано на тежината на несаканите реакции, atezolizumab треба да се прекине кај кожни реакции од степен 3 и да се започне со третман со системски кортикостероиди со prednisone или еквивалент со доза од 1-2 mg/kgTT/ден. Третманот со atezolizumab може да се отпочне повторно доколку има подобрување до $\leq$ степен 1 во текот на 12 недели, и терапијата со кортикостероиди се редуцира на ≤ 10 mg prednisone или еквивалент на ден. Третманот со atezolizumab треба трајно да се прекине кај кожни реакции од степен 4, и потребно е да се администрираат кортикостероиди.

Кај сомнеж за сериозни кожни несакани реакции SCARs, пациентите треба да се упатат кај специјалист за понатамошна дијагностика и третман. Atezolizumab треба да се прекине кај пациенти со сомнеж за SJS или TEN. Кај потврдени случаи на SJS или TEN, atezolizumab треба трајно да се прекине.

Со посебно внимание треба да се разгледа користењето на atezolizumab кај пациенти кои претходно искусиле тешка или животозагрозувачка кожна несакана реакција пред третманот со други имуностимулатронски агенси.

Останати имунолошки предизвикани несакани реакции

Поради механизмот на делување на atezolizumab, може да се појават и други потенцијални имунолошки предизвикани несакани реакции, вклучително и не-инфективен циститис.

Направете евалуација на сите сомнителни имунолошки предизвикани несакани реакции со цел да се исклучат други причини. Пациентите треба да бидат следени за појава на знаци и симптоми на имунолошки предизвикани несакани реакции и, базирано на сериозноста на реакциите, да менаџираат модификации во третманот и клинички индицираниот кортикостероид (видете дел 4.2 и 4.8).

Реакции на инфузија

Забележани се реакции поврзани со давањето на инфузија со atezolizumab (видете дел 4.8).

Кај пациенти со реакција на инфузија 1. или 2. степен потребно е да се намали брзината на инфузијата или привремено да се прекине употребата. Лекувањето со atezolizumab треба трајно да се прекине кај пациенти со реакција на инфузија од 3. или 4. степен. Пациентите

со реакција на инфузија од 1.или 2. степен можат да продолжат да примаат atezolizumab под строг надзор, а може да се примени и премедикација со антипиретик и антихистаминик

Мерки за претпазливост специфични за болеста

Употреба на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin во метастатски несквамозен не-ситноклеточен карцином на бели дробови (NSCLC)

Лекарите треба внимателно да ги разгледаат комбинираниите ризици кои произлегуваат од употребата на терапискиот режим кој се состои од четири лекови atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel и carboplatin пред почеток на лекувањето (видете во делот 4.8).

Употреба на atezolizumab во комбинација со nab-paclitaxel во третман на метастатски тројно негативен карцином на дојка (TNBC)

Неутропенијата и периферната невропатија кои се јавуваат за време на третманот со atezolizumab и nab-paclitaxel, може да бидат реверзибилни со прекин на терапијата со atezolizumab и/или nab-paclitaxel. Лекарите треба да се повикаат на збирниот извештај за особините на лекот nab-paclitaxel за специфични мерки на претпазливост и контраиндикации поврзани со овој лек.

Употреба на atezolizumab за лекување на уротелен карцином (UC) кај претходно нелекувани пациенти кои не се сметаат погодни за лекување со cisplatin

Почетните и прогностичките карактеристики на болеста кај популацијата од кохорта 1 во студијата IMvigor210 севкупно биле споредливи со оние кај пациенти од клиничка пракса кои би се сметале непогодни за лекување со cisplatin, но погодни за лекување со комбинирана хемотерапија базирана на carboplatin. Нема доволно податоци за подгрупата на пациенти кои би се сметале непогодни за било кој облик на хемотерапија, па кај тие пациенти atezolizumab треба да се употребува со внимание, после внимателна проценка на можниот однос од бенефит и ризик за секој поединечен пациент.

Употреба на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin

Пациенти со NSCLC кои имале јасна туморска инфилтрација во големите торакални крвни садови или јасна кавитација на пулмонални лезии, според наодите добиени со имџинг техники, биле исклучени од регистрационата студија IMpower150 по неколку забележани случаи на фатална пулмонална хеморагија, што е познат ризик фактор од третманот со bevacizumab.

Заради недостаток од податоци, atezolizumab кај горенаведените популации на пациенти треба да се употребува со големо внимание после внимателна проценка на односот од бенефит и ризик за пациентот.



Употреба на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin кај EGFR+ пациенти со NSCLC кои имале прогресија на erlotinib+bevacizumab

Во студијата IMpower150, нема податоци за ефикасноста на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin кај EGFR+ пациентите кај кои имало претходна прогресија од erlotinib+bevacizumab

Употреба на atezolizumab во комбинација со bevacizumab кај хепатоцелуларен карцином (HCC)

Податоците за HCC пациенти со Child-Pugh B хепатално заболување третирани со atezolizumab во комбинација со bevacizumab се многу лимитирани и моментално нема расположливи податоци за HCC пациенти со Child-Pugh C заболување на црниот дроб.

Пациентите третирани со bevacizumab имаат зголемен ризик од хеморагии, и случаи на тешки гастроинтестинални хеморагии, вклучително и фатални последици, биле пријавени кај пациенти со хепатоцелуларен карцином (HCC) третирани со atezolizumab во комбинација со bevacizumab. Кај пациенти со HCC, скининг за и последователен третман на езофагијални варицеси треба да се прават според утврдената клиничка пракса пред започнување на третманот со комбинацијата на atezolizumab и bevacizumab. Bevacizumab треба трајно да се прекине кај пациенти кои имале крварење од Степен 3 или 4 од комбинираната терапија. Ве молиме упатете се на збирниот извештај за особините на лекот за bevacizumab.

Дијабетес мелитус може да се појави за време на третманот со atezolizumab во комбинација со bevacizumab. Лекарите треба да ја следат вредноста на глукоза во крвта пред и периодично за време на третманот со atezolizumab во комбинација со bevacizumab како што е клинички индицирано.

Употреба на atezolizumab како монотерапија за прволиниски третман на метастатски NSCLC

Лекарите треба да го земат во предвид одложениот почеток на ефектот на atezolizumab пред да започнат со прволиниски третман како монотерапија кај пациенти со NSCLC. Поголем број на смртни случаи во рок од 2,5 месеци по рандомизирањето следено со придобивка за долгорочно преживување било забележано со atezolizumab во споредба со хемотерапија. Не можел да се идентификува специфичен фактор (и) поврзан со рана смрт (види дел 5.1).

Пациенти исклучени од клиничките испитувања

Пациенти со следниве состојби биле исклучени од клиничките испитувања: историја на автоимунско заболување, историја на пневмонитис, активни метастази во мозокот, HIV, инфекција со хепатитис В или С (за пациенти без хепатоцелуларен карцином - HCC), сигнификантно кардиоваскуларно заболување и пациенти со неадекватна хематолошка и



органска функција. Од студијата биле исклучени и пациенти кои примиле жива, атенуирана вакцина во тек на 28 дена пред вклучувањето; системски имуностимулирачки агенти во интервал од 4 недели или системски имуносупресивни лекаства во интервал од 2 недели пред започнувањето на студијата; терапевтски перорални или интравенски антибиотици во интервал од 2 недели пред отпочнување на студискиот третман. .

Картичка за пациенти

Лекарот кој го препишува лекот мора да разговара со пациентот за ризиците од лекувањето со лекот Tecentriq. Пациентот ќе добие картичка за пациенти, со напомена дека секогаш мора да ја носи со себе.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се спроведени формални фармакокинетски студии за интеракција помеѓу atezolizumab и други лекови. Бидејќи atezolizumab се елиминира од циркулацијата по пат на катаболизам, не се очекуваат метаболички интеракции со други лекови.

Треба да се избегнува употреба на системски кортикостероиди или имуносупресиви пред почетокот на лекувањето со atezolizumab затоа што тие лекови можат да влијаат на фармакодинамската активност и ефикасност на atezolizumab. Меѓутоа, системските кортикостероиди или други имуносупресиви можат да се употребуваат за лекување на имунолошки предизвикани несакани реакции после воведување на atezolizumab (видете дел 4.4).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивна возраст

Жените во репродуктивна возраст мораат да употребуваат ефикасна метода на контрацепција за време на лекувањето и уште 5 месеци после лекувањето со atezolizumab.

Бременост

Нема податоци за употреба на atezolizumab кај трудници. Не се спроведени студии за ефикасност на atezolizumab врз развој и репродукција. Студиите на животни покажале дека инхибицијата на патот PD-L1/PD-1 кај бремени модели на глущи може да доведе до имунолошко предизвикано отфрлање на плодот во развој и да доведе до смрт на истиот (видете дел 5.3). Овие резултати упатуваат на можен ризик кога поради механизмот на делување на atezolizumab, неговата употреба во бременост може да му наштети на плодот и да доведе до зголемена стапка на абортус или мртвороденче.

Познато е дека хуманиот имуноглобулин G1 (IgG1) ја проаѓа плацентарната бариера. Бидејќи atezolizumab е IgG1, може да дојде до негов пренос од мајката на плодот во развој.

Atezolizumab не треба да се употребува во текот на бременоста, освен во случаи кога клиничката состојба на жената побарува лекување со atezolizumab.

Доење

Не е познато дали atezolizumab се излачува во мајчиното млеко. Бидејќи atezolizumab е моноклонално антителио, се очекува дека ќе биде присутен во првото млеко, а во ниски концентрации и после тоа. Не може да се исклучи ризикот за новороденчето/доенчето. Земајќи го во предвид бенефитот на доењето за детето наспроти бенефитот од терапијата за жената, мора да се донесе одлука дали ќе се прекине доењето или ќе се прекине лекувањето со лекот Tecentriq.

Плодност

Не се достапни клинички податоци за можните ефекти на atezolizumab врз плодноста. Не се спроведени студии за репродуктивна и развојна токсичност на atezolizumab, меѓутоа во 26-неделното испитување на токсичност на повторливи дози на atezolizumab се покажал реверзибилен ефект врз менструалните циклуси при проценет AUC кој бил приближно 6 пати поголем од AUC на пациентите кои примале препорачана доза (видете дел 5.3). Немало ефекти врз машките репродуктивните органи.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Tecentriq малку влијае на способноста за управување со возила и ракување со машини. Пациентите кои чувствуваат замор треба да се советуваат да не управуваат возила и да не работат со машини додека симптомите не се повлечат (видете дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил

Безбедноста на atezolizumab како монотерапија се базира на збирни податоци собрани од 3, 854 пациенти од различни туморски типови. Најчести несакани реакции ($>10\%$) биле замор (33,1%), намален апетит (23,5%), мачнина (21,8%), пирексија (19,7%), осип (19,7%), кашлица (19,3%), дијареа (19,3%), диспнеја (18,7%), мускулоскелетна болка (14,3%) болка во грб (14,40%), астенија (13,9%), повраќање (13,6%), пруритус (13,5%), артралгија (13,1%), инфекција на уринарен тракт (12,4%) и главоболка (10,9%).

Безбедноста на atezolizumab даден во комбинација со други агенси, е евалуирана кај 4535 пациенти со различни типови на тумор. Најчестите несакани реакции ($\geq 20\%$) биле анемија (36.8%), неутропенија (36.6%), гадење (35.5%), замор (33.1%), алопесија (28.1%), осип (27.8%), дијареа (27.6%), тромбоцитопенија (27.1%), , констипација (25.8%), намален апетит (24.7%) и периферна невропатија (24.4%).

Подетални информации за сериозни несакани дејства се дадени во Дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот.

Табеларен приказ на несакани реакции

Наведени се несаканите реакции според MedDRA класа на органски систем и категорија на зачестеност во табела 3 за atezolizumab даден како монотерапија или како комбинирана терапија. Несаканите реакции познати дека се јавуваат кај atezolizumab или хемотерапијата дадени како монотерапија може да се случат за време на третманот со овие лекови во комбинација, дури и ако овие реакции не биле пријавени во клинички студии со комбинирана терапија. Се употребува следната категорија на зачестеност: многу честа ($\geq 1/10$), честа ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаена ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретка ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретка ($< 1/10,000$), непознато (не може да се процени од расположливите податоци) Во рамките на секоја група формирана според зачестеност, несаканите реакции се прикажани според редослед на намалување на сериозноста.

Табела 3: Збирен опис на несакани реакции кои се јавиле кај пациенти лекувани со atezolizumab

Atezolizumab монотерапија		Atezolizumab во комбинирана терапија
Инфекции и инфестации		
Многу често	Инфекција на уринарен тракт ^a	Инфекција на бели дробови ^b
Често		сепси ^{aj}
Нарушување на крвта и лимфниот систем		
Многу често		Анемија, тромбоцитопенија ^d , неутропенија ^c , леукопенија ^f
Често	Тромбоцитопенија ^d	Лимфопенија ^g
Нарушување на имунолошкиот систем		
Често	Реакции поврзани со инфузијата ^h	Реакции поврзани со инфузијата ^h
Ендокринолошки нарушувања		
Многу често		Хипотироидизам ⁱ
Често	Хипотироидизам ⁱ Хипертироидизам ^j	Хипертироидизам ⁱ
Невообичаено	диабетес мелитус ^k , инсуфициенција на надбубрежна жлезда ^l	
Ретко	Хипофизитис ^m	
Нарушување на метаболизмот и исхраната		
Многу често	Намален апетит	Намален апетит,
Често	Хипокалемија ^{ae} , хипонатремија ^{af} , хипергликемија	Хипокалемија ^{ae} , хипонатремија ^{af} , хипомагнезимија ⁿ
Нарушување на нервниот систем		
Многу често	Главоболка	Периферна невропатија ^o , главоболка
Често		Синкопа, зашеметеност
Невообичаено	Guillian-Barre синдром ^p , менингоенцефалитис ^q	
Ретко	Мијастеничен синдром ^r	
Очни нарушувања		
Ретко	Увеитис	
Срцеви нарушувања		
Ретко	Миокардитис ^s	
Нарушување на крвните садови		
Многу често		Хипертензија ^{aa}
Често	Хипотензија	
Нарушување на респираторен систем, гради и медијастинум		
Многу често	Кашлица, диспнеа	Диспнеа, кашлица, назофарингитис ^{am}



Често	Пневмонитис ^l , хипоксија ^{ag} , назофарингитис ^{am}	Дисфонија
Нарушување на дигестивниот систем		
Многу често	Мачнина, повраќање, дијареа ^u	Мачнина, дијареа ^u , констипација, повраќање
Често	Болка во абдомен, колитис ^v , дисфагија, орофарингеална болка ^w	Стоматитис, дисгезија
Невообичаено	Панкреатитис ^x	
Нарушување на црниот дроб и жолчката		
Често	Зголемени вредности на AST, зголемени вредности на ALT, хепатитис ^y	Зголемени вредности на AST, зголемени вредности на ALT
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		
Многу често	Осип ^z , пруритис	Осип ^z , пруритис, алопеција ^{ah}
Често	Сува кожа	
Невообичаено	Псоријаза ^{an} сериозни кожни несакани реакции ^{ak}	Псоријаза ^{an} сериозни кожни несакани реакции ^{ak}
Ретко	Пемфигоид	Пемфигоид
Нарушување на коскено-мускулен систем и сврзно ткиво		
Многу често	Артралгија, болка во грб, мускулно- коскена болка ^{aa}	Артралгија, мускулно-коскена болка ^{aa} , болка во грб
Невообичаено	Миозитис ^{ab}	
Ренални и уринарни нарушувања		
Често	Покачени вредности на креатинин во крвта ^c	Протеинурија ^{ac} Покачени вредности на креатинин во крвта ^c
Невообичаено	Нефритис ^{ad}	
Непознато	Не-инфективен цицитис ^{al}	
Општи нарушувања и реакција на место на употреба		
Многу често	Пирексија, замор, астенија	Пирексија, замор, астенија, периферен едем
Често	Рекција на инфузија ^v , симптоми слични на грип, треска	
Испитувања		
Често		Покачени вредности на алкална фосфатаза во крвта

^a Вклучува пријавени случаи на инфекција на уринарен тракт, циститис, пиелонефритис, инфекција на уринарен тракт со *escherichia*, бактериска инфекција на уринарен тракт, инфекција на бубрези, акутен пиелонефритис, хроничен пиелонефритис, пиелитис, ренален абсцес, стрептококна инфекција на уринарен тракт, габична инфекција на уринарен тракт, псевдомонална инфекција на уринарен тракт.

^b Вклучува пријавени случаи за пневмонија, бронхитис, инфекција на долниот респираторен тракт, инфективна егзацербација на ХОБ плеврална ефузија од инфективно потекло, трахеобронхитис, атипична пневмонија, апсцес на белите дробови, параканцерозна пневмонија, пиопнеумоторакс, плеврална инфекција.

^c Вклучува пријавени случаи на покачено ниво на креатинин, хиперкреатинемија.

^d Вклучува пријавени случаи на тромбоцитопенија, намалено ниво на тромбоцити.

^e Вклучува пријавени случаи на неутропенија, намалено ниво на неутрофили, фебрилна неутропенија, неутропенична сепса, гранулоцитопенија.

^f Вклучува пријавени случаи за намалено ниво на бели крвни клетки, леукопенија.

^g Вклучува пријавени случаи на лимфопенија, намалени вредности на лимфоцити.

^h Вклучува пријавени случаи за реакции поврзани со инфузијата, цитокински синдром, хиперсензитивност, анафилакса

ⁱ Вклучува пријавени случаи на автоимун хипотироидизам, автоимун тироидитис, абнормално ниво на тироид-стимулирачки хормон во крвта, намалено ниво на хормонот за стимулирање на тироидната жлезда, зголемено ниво на хормонот за стимулирање на тироидната жлезда, синдром на еутироидна болест, гушавост, хипотироидизам, имуно-поврзан хипотироидизам, микседема, миксодематозна кома, нарушување на тироидната жлезда, абнормален тест за функција на тироидната жлезда, тироидитис, акутен тироидитис, намалено ниво на тироксин, намалено ниво на слободен тироксин, зголемено ниво на слободен тироксин, зголемено ниво на тироксин, намалено ниво на три-јодотиронин, абнормално ниво на слободен

три-јодотиронин, намалено ниво на слободен три-јодотиронин, зголемено ниво на слободен три-јодотиронин, тивок тироидитис, хроничен тироидитис

^j Вклучува пријавени случаи на хипертиреоза, Базедова болест, ендокрина офталмопатија, егзофталмус.

^k Вклучува пријавени случаи на дијабетес, дијабетес тип 1, дијабетична кетоацидоза, кетоацидоза.

^l Вклучува пријавени случаи на инсуфициенција на надбубрежна жлезда, примарна инсуфициенција на надбубрежна жлезда, глукокортикоиден дефицит.

^m Вклучува пријавени случаи на хипофизитис, нарушена термо-регулација.

ⁿ Вклучува пријавени случаи на хипомагнезмија, намалени вредности на магнезиум во крв

^o Вклучува пријавени случаи на периферна невропатија, автоимунa невропатија, периферна сензорна невропатија, полиневропатија, herpes zoster, периферна моторна невропатија, невралгична амиотрофија, периферна сензомоторна невропатија, токсична невропатија, аксонална невропатија, лумбосакрална плексопатија, невропатска артропатија, инфекција на периферните нерви.

^p Вклучува пријавени случаи на Guillain-Barre синдром и демиелинизирачка полиневропатија.

^q Вклучува пријавени случаи на енцефалитис, менингитис, фотофобија.

^r Вклучува пријавени случаи на мијастенија гравис.

^s Вклучува пријавени случаи на автоимун миокардитис.

^t Вклучува пријавени случаи на пнеумонитис, белодробна инфилтрација, бронхолитис, имуно зависен пневмонитис, пулмонална токсичност, интерстициска болест на бели дробови, радијациски пнеумонитис.

^u Вклучува пријавени случаи на дијареа, чести движења на дебелото црево, гастроинтестинална хипермотилност

^v Вклучува пријавени случаи на колитис, автоимун колитис, исхемиски колитис, микроскопски колитис, улцеративен колитис, хеморагична дијареа, имуно-зависен ентероколитис.

^w Вклучува пријавени случаи на орофарингеална болка, орофарингеална непријатност, иритирано грло.

^x Вклучува пријавени случаи на автоимун панкреатитис, панкреатитис, акутен панкреатитис, зголемено ниво на липаза, зголемено ниво на амилаза.

^y Вклучува пријавени случаи на асцитес, автоимун хепатитис, хепатоцелуларна повреда, хепатитис, акутен хепатитис, хепатотоксичност, нарушување на црниот дроб, оштетување на црн дроб предизвикано од лекови, хепатална инсуфициенција, хепатална стеатоза, хепатални лезии, хеморагија на езофагеални варикозитети, езофагеални варикозитети.

^z Вклучува пријавени случаи на акни, пустуларни акни, пликови, крвни пликови, дерматитис, акнеформе алергичен дерматитис, ексфолијативен дерматитис, ерупција предизвикана од лекови, егзема, заразна егзема, еритема, еритема мултиформе, еритема на очен капак, црвенило на очен капак, ерупција, фиксна ерупција, фоликулитис, фурункул, дерматитис на шака, плик на усни, орален плик со крв, синдром на палмарно-плантарна еритроидестеија, пемфигоид, осип, еритематозен осип, фоликуларен осип, генерализиран осип, макуларен осип, макуло-папуларен осип, папуларен осип, пруритичен осип, пустуларен осип, везикуларен осип, скротален дерматитис, себореичен дерматитис, ексфолијација на кожата, токсичност на кожата, чир на кожата,

^{aa} Вклучува пријавени случаи на мускулно-коскена болка, мијалгија, болка во коските.

^{ab} Вклучува пријавени случаи на миозитис, рабдомиолиза, ревматоидна полимиалгија, дерматомиозитис, мускулен абсцес, присуство на миоглобин во урина.

^{ac} Вклучува пријавени случаи на протеинурија, абнормалности во урината, присуство на протеини во урина албуминурија

^{ad} Вклучува пријавени случаи на нефритис, автоимун нефритис, Henoch-Schonlein Purpura нефритис, паранеоплатичен гломерулонефритис, тубулоинтерстицијален нефритис.

^{ae} Вклучува пријавени случаи на хипокалиемија, намалени вредности на калиум во крв.

^{af} Вклучува пријавени случаи на хипонатремија, намалени вредности на натриум во крв, намален pO₂.

^{ag} Вклучува пријавени случаи на хипоксија, намалени вредности на сатурација со кислород.

^{ah} Вклучува пријавени случаи на алопеција, мадароза, алопеција ареа, алопеција тоталис, хипотихроза.

^{ai} Вклучува пријавени случаи на хипертензија, зголемен крвен притисок, хипертензивни кризи, покачен систоличен крвен притисок, дијастолна хипертензија, неадекватно контролиран крвен притисок, хипертензивна ретинопатија, хипертензивна нефропатија, есенцијална хипертензија, ортостатска хипертензија

^{aj} Вклучува пријавени случаи на сепса, септичен шок, уросепса, неутропенична сепса, пулмонарна сепса, бактериска сепса, клепсиела сепса, абдоминална сепса, сепса од кандида, сепса од ешерихија, псеудомонална сепса, стафилококна сепса.

^{ak} Вклучува пријавени случаи на булозен дерматитис, ексфолиативен осип, еритема мултиформе, генерализиран ексфолиативен дерматитис, токсични ерупции на кожата, Stevens-Johnson синдром, реакции на лек со еозинофилија и системски симптоми, токсична епидермална некролиза, кожен васкулитис

^{al} Вклучува пријавени случаеве на не-инфективен циститис и имунолошки предизвикан циститис

^{am} Вклучува пријавени случаеве на назофарингитис, назална конгестија и ринореја.

^{an} Вклучува пријавени случаеве на псоријаза, псоријазоформен дерматитис гутатна псоријаза

Опис на одбрани несакани реакции

Податоците во продолжение одразуваат информации за важни несакани реакции за atezolizumab како монотерапија во клинички студии (видете дел 5.1). Детали за значајните несакани реакции за atezolizumab кога се дава во комбинација се презентирани ако се забележани клинички релевантни разлики во споредба со монотерапијата со atezolizumab. Насоките за нивно лекување се опишани во деловите 4.2 и 4.4.

Имунолошки предизвикан пнеумонитис

Пневмонитис се јавил кај 2,9% (111/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Кај еден од тие 111 пациенти забележан е смртен исход. Просечното време до појава на настанот изнесувало 4,0 месеци (интервал од 3 дена до 29,8 месеци). Просечното времетраење било 1,6 месеци (интервал од 1. ден до 21,7 + месеци, + означува цензурирана вредност). Пневмонитис довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 18 (0,5%) од пациентите. Пневмонитис кој морал да се лекува со кортикостероиди забележан е кај 1,7% (64/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија.

Имунолошки предизвикан хепатитис

Хепатитис се јавил кај 1,8% (68/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Од 68 пациенти двајца имале фатален исход. Просечното време до појава на настанот изнесувало 1,5 месеци (интервал од 7 денови до 18,8 месеци). Просечното времетраење изнесувало 2,1 месеци (интервал од 1. ден до 22,0 + месеци; + означува цензурирана вредност). Хепатитисот довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 10 (<0,3%) од пациентите. Хепатитис кој морал да се лекува со кортикостероиди забележан е кај 0,5% (19/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија.

Имунолошки предизвикан колитис

Колитис се јавил кај 1,2% (46/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 4,8 месеци (интервал



од 15 денови до 17,2 месеци). Просечното времетраење изнесувало 1,2 месеци (интервал од 4 денови до 35,9 + месеци; + означува цензурирана вредност). Колитисот довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 15 (0,4%) од пациентите. Колитис кој морал да се лекува со кортикостероиди забележан е кај 0,5% (21/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија.

Имунолошки предизвикани ендокринипатии

Нарушување на тироидна жлезда

Хипотиреоза се јавила кај 6,3% (244/3.854) од пациентите кои примиле atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 4,6 месеци (интервал од 1. ден до 34,5 месеци). Хипертиреоза се јавила кај 1,6% (61/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 2,4 месеци (интервал од 21 ден до 24,3 месеци).

Инсуфициенција на надбубрежна жлезда

Инсуфициенција на надбубрежна жлезда се јавила кај 0,4% (15/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 5,9 месеци (интервал од 1 ден до 21,4 месеци). Просечното времетраење изнесувало 16,8 месеци (интервал 2. дена до 35,4 месеци + означува цензурирана вредност). Инсуфициенција на надбубрежна жлезда довела до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 2 (<0,1%) пациенти. Инсуфициенција на надбубрежна жлезда која морала да се лекува со кортикостероиди забележана е кај 0,3% (12/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија

Хипофизитис

Хипофизитис се јавил кај < 0,1% (3/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Средното време до појава на настанот било 5,3 месеци (интервал: 23 дена до 13,7 месеци). Два (0,1%) пациенти била потребна употреба на кортикостероиди и лекувањето со atezolizumab било прекинато кај 1 (<0.1%) пациент.

Хипофизитис се јавил кај 0,8% (3/393) од пациентите кои примале atezolizumab со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin. Средното време до појава на настан било 7,7 месеци (интервал: 5,0 до 8,8 месеци). За двајца пациенти било потребно употреба на кортикостероиди.

Хипофизитис се јавил кај 0,4% (2/473) од пациентите кои примале atezolizumab во комбинација со nab-paclitaxel и carboplatin. Средното време до појава на настан било 5,2 месеци (интервал: 5,1 до 5,3 months). За двајца пациенти било потребно употреба на кортикостероиди.

Дијабетес мелитус



Дијабетес мелитус се јавил кај 0,34% (16/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 5,3 месеци (интервал од 4 дена до 29,0 месеци). Дијабетес мелитус довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај <0,1% (3/3.854) пациенти.

Дијабетес мелитус се јавува кај 2,0% (10/493) од пациентите со НСС кои примале atezolizumab во комбинација со bevacizumab. Средното време за појава било 4.4 месеци (опсег: 1.2 месеци - 8.3 месеци). Нема случаи на дијабетес мелитус кои водат до прекин на терапија со atezolizumab.

Имунолошки предизвикан менингоенцефалитис

Менингоенцефалитис се јавил кај 0,4% (14/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот било 16 денови (интервал: 1 ден до 12,5 месеци). Просечното времетраење изнесувало 22 дена (интервал: 6 денови до 14,5 + месеци + означува цензурирана вредност).

Менингоенцефалитис кој требало да се лекува со употреба на кортикостероиди настапил кај 0,2% (6/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab и четири пациенти (0,1%) го прекинале лекувањето со atezolizumab.

Имунолошки предизвикана невропатија

Guillain-Barre синдром и демиелинизирачка полиневропатија се јавиле кај 0,1% (5/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 7,0 месеци (интервал од 17 денови до 8,1 месеци). Просечното времетраење изнесувало 8,0 месеци (интервал од 19 денови до 8,3+ месеци, + означува цензурирана вредност). Guillain-Barre синдром довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 1 (< 0,1%) пациент. Guillain-Barre синдром кој требало да се лекува со употреба на кортикостероиди забележан е кај < 0,1% (2/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија.

Мијастеничен синдром

Мијастенија гравис се јавила кај < 0,1% (1/3.854) од пациентите кои примиле atezolizumab како монотерапија. Времето до појава на настан било 1,2 месеци.

Имунолошки предизвикан панкреатитис

Панкреатитис, вклучувајќи зголемена вредност на амилаза и липаза, се јавил кај 0,8% (30/3.854) од пациентите кои примиле atezolizumab како монотерапија. Просечното време до појава на настанот изнесувало 5,0 месеци (интервал од 1 ден до 24,8 месеци). Просечното времетраење изнесувало 24 денови (интервал од 3 денови до 22,4 + месеци; + означува цензурирана вредност). Панкреатитис довел до прекин на терапијата со



atezolizumab кај 3 пациенти ($< 0,1\%$). Панкреатитис кој требал да се лекува со примена на кортикостероиди забележан е кај $< 0,1\%$ (5/3.854) од пациентите кои примале atezolizumab како монотерапија.

Имунолошки предизвикан миокардитис

Миокардитис се појавува кај $< 0,1\%$ (1/3.854) од пациентите кои примиле монотерапија со atezolizumab. Времето за појава било 4,9 месеци. Времетраењето било 14 денови. Миокардитис довел до прекин на atezolizumab кај 1 ($< 0,1\%$) пациенти.

Имунолошки предизвикан нефритис

Нефритис се појавува кај $< 0,2\%$ (9/3.854) од пациентите кои примиле atezolizumab. Средното време до појава на настан било 5,1 месеци (интервал: 2 дена до 17,5 месеци). Нефритис довел до прекин на лекувањето со atezolizumab кај 4 пациенти ($< 0,1\%$). Кај три ($< 0,1\%$) пациенти била потребна примена на кортикостероиди.

Имунолошки предизвикан миозитис

Миозитис се појавува кај $0,4\%$ (16/3.854) од пациентите кои примиле atezolizumab како монотерапија. Средното време до појава на настан било 3,3 месеци (интервал: 12 денови до 11,0 месеци). Средното времетраење било 4,4 месеци (интервал 2 дена до 22,6+месеци; + означува цензурирана вредност). Миозитис довел до прекин на atezolizumab кај 1 ($0,1\%$) пациент. Седум ($0,2\%$) од пациентите имале потреба од кортикостероиди.

Имунолошки предизвикани сериозни кожни несакани реакции

Сериозни кожни несакани реакции (анг. Severe cutaneous adverse reactions - SCARs) се појавуваат кај $0,7\%$ (26/3.854) од пациентите кои примиле монотерапија со atezolizumab. Од 26 пациенти, еден имал фатален исход. Средното време до појава било 5,9 месеци (опсег: 14 денови до 15,5 месеци). Средното времетраење било 2,3 месеци (опсег: 1 ден до 22,1+ месеци; + означува цензурирана вредност). SCARs довел до прекин на терапија со atezolizumab кај 3 ($< 0,1\%$) пациенти. SCARs со потреба од користење на системски кортикостероиди се појавила кај $0,2\%$ (8/3.854) од пациентите кои примале монотерапија со atezolizumab.

Употреба на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin

Во прволинијската студија кај NSCLC (IMpower150), забележана е секупно повисока фреквенција на несакани настани од режимот на четири лекови, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel и carboplatin споредено со режимот со atezolizumab, paclitaxel и



carboplatin, вклучувајќи настани од степен 3 и 4 (63,6% споредено со 57,5%), настани од степен 5 (6,1% споредено со 2,5%), несакани настани од посебен интерес со atezolizumab (52,4% споредено со 48,0%), како и несакани настани кои водат до прекин на било кој студиски третман (33,8% споредено со 13,3%). Биле пријавени повисоки стапки ($\geq 5\%$ разлика) на гадење, дијареа, стоматитис, замор, пирексија, мукозна инфламација, намален апетит, намалена телесна тежина, хипертензија и протеинурија кај пациенти кои примаат atezolizumab во комбинација со bevacizumab, paclitaxel и carboplatin. Други клинички значајни несакани дејства кои почесто се забележани во atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, и carboplatin групата биле епистакса, хемоптизија, цереброваскуларно оштетување, вклучително и фатални настани.

Имуногеност

Во повеќе фаза II и III студии, 13,1% до 54,1% од пациентите развиле анти-лек антители (ADA) предизвикани од лекувањето. Пациентите кои развиле анти-лек антители (ADA) имале тенденција на целокупно полоша здравствена состојба и карактеристики на болеста, пред почетокот на терапијата. Тој дисбаланс во здравствената состојба и карактеристиките на болеста пред почетокот на третманот, може да предизвика забуна во толкувањето на фармакокинетските анализи (ПК), анализите за ефикасноста и безбедноста. Биле спроведени експлоративни анализи за прилагодување на дисбалансот во основната здравствена состојба и карактеристиките на болеста за да се процени ефектот на АДА врз ефикасноста. Овие анализи не исклучуваат можно слабеење на придобивките за ефикасност кај пациенти кои развиле АДА во споредба со пациенти кои не развиле АДА. Средното време до појава на АДА се движело од 3 недели до 5 недели.

Од податоци на пациенти третирани со монотерапија со atezolizumab (N=2972) и со комбинирана терапија (N=2285), биле забележани следните стапки на несакани дејства (НД) за ADA-позитивната популација во споредба со ADA-негативната популација, соодветно: НД степен 3-4 48,6% vs. 42,6%, сериозни несакани дејства 42,2% vs. 36,0%, НД кои водат до откажување од терапијата 6,2% vs 6,5% (за монотерапија); НД степен 3-4 63,9% vs. 60,9%, сериозни несакани дејства 43,9% vs. 35,6%, НД кои водат до прекин на терапијата 22,8% vs 18,4% (за комбинирана терапија). Сепак, расположливите податоци не дозволуваат да се донесат цврсти заклучоци за можната шема на развој на несаканите дејства.

Педијатриска популација

Безбедноста на atezolizumab кај деца и адолесценти не е утврдена. Во клиничкото испитување со 69 педијатриски пациенти (≤ 18 години) нема забележано нови безбедносни сигнали, и безбедносниот профил бил споредлив со возрасни пациенти.

Повозрасни

Генерално, не се забележани разлики во безбедноста помеѓу пациентите ≥ 65 години и помлади пациенти кои примаат монотерапија со atezolizumab. Во студијата IMpower150, возраста ≥ 65 била асоцирана со зголемен ризик од развој на несакани дејства кај пациенти кои примаат atezolizumab во комбинација со bevacizumab, carboplatin и paclitaxel.

Во студиите IMpower150, IMpower133 и Impower 110, податоците за пациентите ≥ 75 години се премногу ограничени за да се подготват заклучоци за оваа популација.

Пријавување на сомнителна несакана реакција

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Нема податоци за предозирање со atezolizumab.

Во случај на предозирање потребно е внимателно да се набљудува пациентот заради можна појава на знаци или симптоми за несакани реакции и да се воведо соодветно симптоматско лекување.

5. ФАРМАКОЛШКИ СВОЈСТВА

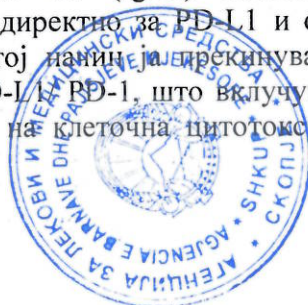
5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластици, моноклонални антитела. АТС код: L01FF05

Механизам на делување

Лиганд рецептор за програмирана клеточна смрт 1 (англиски: Programmed death-ligand 1 PD-L1) може да се експресира на туморските клетки и/или имуните клетки кои го инфилтрираат туморот и може да придонесе кон инхибиција на анти-туморскиот имун одговор во самата микросредина на туморот. Врзувањето на PD-L1 за рецепторите PD-1 и B7.1 на Т-клетките и антиген презентирачките клетки ја супресира активноста на цитотоксичните Т-клетки, пролиферација на Т-клетките и создавањето на цитокини.

Atezolizumab е хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитело произведено со Fc-инжинеринг, кое се врзува директно за PD-L1 и овозможува двојна блокада на рецепторите PD-L1 и B7.1 и на тој начин ја прекинува инхибицијата на имуниот одговор посредуван од комплексот PD-L1/PD-1, што вклучува реактивација на имуниот одговор на туморот без индуцирање на клеточна цитотоксичност зависна од



Клиничка ефикасност и безбедност

Atezolizumab се применувал во фиксна доза од 1200 mg со интравенска инфузија еднаш на секои 3 недели. Не било дозволено да се намалува дозата на atezolizumab. Пациентите се лекувале се до губиток на клиничкиот бенефит според проценка на истражувачот или до појава на неприфатлива токсичност. Vinflunine се употребувал во дози од 320 mg/m² со интравенска инфузија на 1 ден од секој 3-неделен циклус до прогресија на болеста или појава на неприфатлива токсичност. Paclitaxel се употребувал во дози од 175 mg/m² со интравенска инфузија во времетраење од 3 часа, на 1 ден од секој 3-неделен циклус до прогресија на болеста или појава на неприфатлива токсичност. Docetaxel се употребувал 75 mg/m² со интравенска инфузија на 1 ден од секој 3-неделен циклус до прогресија на

болеста или појава на неприфатлива токсичност. Просечното времетраење на лекувањето помеѓу сите лекувани пациенти изнесува: 2,8 месеци во групата лекувана со atezolizumab, 2,1 месеци во групата лекувана со vinflunine и paclitaxel и 1,6 месеци во групата лекувана со docetaxel.

Демографските карактеристики и почетните карактеристики на болеста во популацијата за примарна анализа биле добро воедначени помеѓу лекуваните групи. Просечната возраст изнесувала 67 години (интервал 31-88), а 77,1% од пациентите биле мажи. Повеќето пациенти биле од бела раса (72,1%), 53,9% од пациентите во групата лекувана со хемотерапија примала vinflunine, 71,4% од пациентите имале најмалку еден фактор на ризик за лоша прогноза и 28,8% имале метастаза на црниот дроб на почетокот на студијата. Почетниот функционален ECOG статус изнесувал 0 (45,6%) или 1 (54,4%). Мочниот меур бил примарно седиште на туморот кај 71,1% од пациентите, додека 25,4% од нив имале уротелен карцином (UC) на горни мочни патишта. Имало 24,2% од пациентите кои претходно примале само адјувантна или неоадјувантна терапија која содржела платина и доживеале прогресија во рамките на 12 месеци.

Примарна цел за исход на ефикасност во студијата IMvigor211 била вкупно преживување (англиски overall survival, OS). Секундарни цели на исход за ефикасност, кои ги оценувал истражувач врз основа на верзија 1.1 критериум за оценка на одговор кај солидни тумори (англиски Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST), биле стапка на објективен одговор (ORR), преживување без прогресија на болеста (PFS) и времетраење на одговор (DOR).

Споредби на OS помеѓу третирана и контролна група во рамките на IC2/3, IC 1/2/3 и популацијата предвидена за лекување (англиски intent-to-treat, ИТТ, сите вклучени пациенти) биле тестирани со хиерархиска постапка со фиксен редослед базиран на стратифициран log-rang тест при двострано ниво од 5% како што следува: 1.чекор: популација IC2/3, 2.чекор: популација IC1/2/3, 3.чекор: популација на сите вклучени пациенти. Статистичката значајност на резултатот за OS во 2.чекор и во 3.чекор можеле формално да се испитаат доколку резултатите од претходниот чекор биле статистички значајни.

Просечното следење на преживување изнесувало 17 месеци. Примарната анализа на студијата IMvigor211 не ја постигнала примарната цел – OS. Atezolizumab не покажал статистички значаен бенефит на преживувањето во однос на хемотерапија кај пациенти со претходно лекуван, локално напреднат или метастазиран уротелен карцином (UC). Според однапред специфициран редослед за хиерархиско тестирање, најпрвин се тестирала популацијата IC2/3, со HR за OS од 0,87 (95%CI:0,63, 1,21, просечниот OS изнесувал 11,1 месеци со atezolizumab наспроти 10,6 месеци со хемотерапија). Стратифицирана long-rang-r-вредност изнесува 0,41, па резултатите во таа популација не се сметаат статистички значајни. Како последица на ова, не можеле да се спроведат формални тестови за статистичка значајност за OS во популација IC1/2/3 ниту во популација на сите вклучени пациенти, а резултатите од тие анализи би се сметале како експлоративски. Клучните резултати од популацијата кај сите вклучени пациенти збирно се прикажани во табела 4. Каплан Меиреовата крива за OS во популацијата на сите вклучени пациенти прикажана е на слика 1.



Во популацијата предвидена за лекување беше спроведена ажурирана експлоративна анализа а за преживувањето, со средно траење на следењето за утврдување на преживувањето од 34 месеци. Средното вкупно преживување беше 8,6 месеци (95% CI: 7,8, 9,6) во atezolizumab групата и 8,0 месеци (95% CI: 7,2, 8,6) во групата со хемотерапијата со сооднос на ризик од 0,82 (95% CI: 0,71, 0,94). Во согласност со трендот забележан кај примарната анализа за 12-месечната стапка на OS, нумерички повисоки стапки на 24-месечен и 30-месечен OS се забележани кај пациенти во групата со atezolizumab во споредба со групата со хемотерапија кај популацијата предвидена за лекување. Процентот на живи пациенти на 24 месеци (проценка на KM) беше 12,7% за групата третирана со хемотерапија и 22,5% за групата со atezolizumab; и на 30 месеци (проценка на KM) беше 9,8% за групата на хемотерапија и 18,1% за групата со atezolizumab.

Табела 4: Збирен приказ на резултатите за ефикасноста кај популација на сите вклучени пациенти (IMvigor211)

Студиски цели за ефикасност	Atezolizumab (n=467)	Хемотерапија (n=464)
Примарна цел за ефикасност		
OS*		
Број на смртни случаи (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Просечно време до настан (месеци)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Стратифициран" однос на ризик (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-месечен OS (%)**	39,2%	32,4%
Секундарни и експлоративски цели		
PFS според проценка на истражувач (RECIST v1.1)		
Број на настани (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Просечно времетраење на PFS (месеци)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Стратифициран однос на ризик (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR според проценка на истражувач (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Број на пациенти со потврден одговор (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Број на пациенти со комплетен одговор (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Број на пациенти со делумен одговор (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Број на пациенти со стабилна болест (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR според проценка на истражувач (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Просек во месеци ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI=интервал на доверба, DOR=времетраење на одговор, ORR=стапка на објективен одговор, OS= вкупно преживување, PFS= преживување без прогресија на болест, RECIST v1.1 Критериум за оценка на одговор кај солиден тумор.

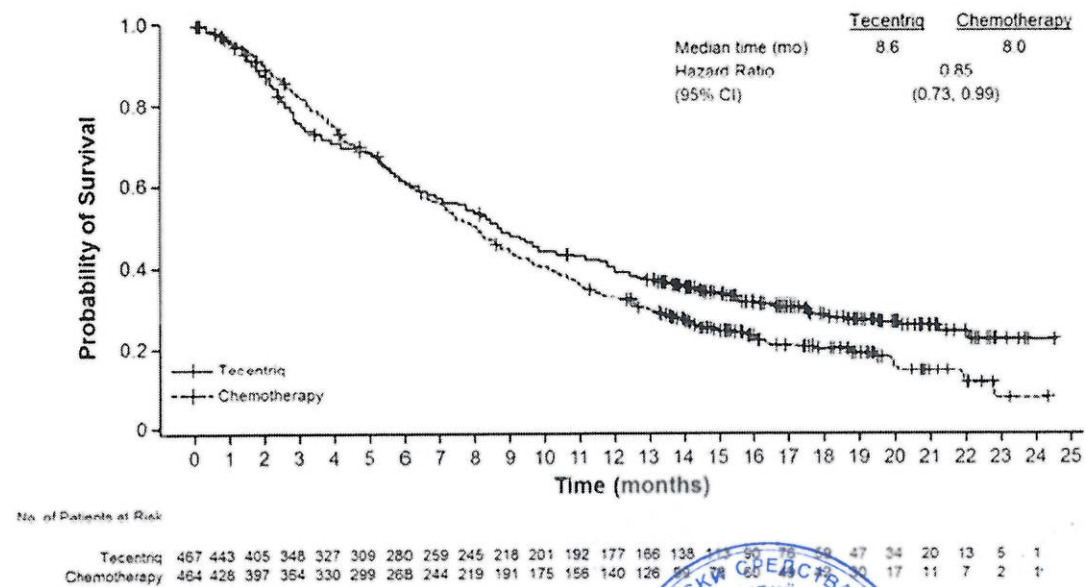
**Извршена е анализа на OS во целокупната популација врз основа на стратифициран long-rang test, и резултатот се наведува само за илустрација (p=0,0378), според однапред специфицираната хиерархиска анализа, p-вредноста за анализа на OS во популација на сите вклучени пациенти не може да се смета за статистички значајна.

"Стратификација според хемотерапија (vinflunine или taxane), статус на експресија PD-L1 на имуни клетки кои го инфилтрираат туморот IC (< 5% или $\geq$ 5%), број на прогностички фактори на ризик (0 или 1-3) и метастази на црниот дроб (да или не)

**Врз основа на проценка според Каплан-Меиерова метода

***Одговор и понатаму имале 63% од пациентите кои оствариле одговор во групата лекувани со atezolizumab и 21% од пациентите кои оствариле одговор во групата лекувана со хемотерапија.

Слика 1: Каплан-Меиерова крива на вкупно преживување (Imvigor211)



Imvigor210 (GO29293): студија со една гранка кај претходно нелекуван уротелен карцином кај пациенти кои не се погодни за cisplatin терапија и кај уротелен карцином кај пациенти кои претходно биле лекувани со хемотерапија

Фаза II, мултицентрична, интернационална, во две кохорти, студија со една гранка, IMvigor210, била спроведена кај пациенти со локално напреднат или метастазиран УС (исто така познат како уротелен канцер на мочен меур).

Во студијата биле вклучени вкупно 438 пациенти во два кохорти. Кохортата 1 вклучувала пациенти кои претходно не биле лекувани и имале локално напреднат или метастазиран УС и не биле погодни или способни за да примаат хемотерапија базирана на cisplatin или кои имале прогресија на болеста најмалку 12 месеци после лекување со неoadјувантен или адјувантен хемотерапевтски протокол кој содржел платина. Кохортата 2 вклучувала пациенти кои примале најмалку еден хемотерапевтски протокол базиран на платина за локално напреднат или метастазиран УС или кои доживеале прогресија на болеста во тек на 12 месеци од лекувањето со неoadјувантен или адјувантен хемотерапевтски протокол кој содржел платина.

Во кохорта 1, 119 од пациентите биле лекувани со atezolizumab во дози од 1200 mg кои се администрирале со интравенска инфузија секои 3 недели до прогресија на болеста. Просечната возраст изнесувала 73 години. Повеќето пациенти биле мажи (81%) и повеќето биле од бела раса (91%).

Кохорта 1 вклучувала 45 пациенти (38%) со функционален ECOG статус 0, 50 пациенти (42%) со функционален ECOG статус 1 и 24 пациенти (20%) со функционален ECOG статус 2, 35 пациенти (29%) без Бајоринов фактор на ризик (функционален ECOG статус ≥ 2 и висцерални метастази), 66 пациенти (56%) со еден Бајоринов фактор на ризик и 18 пациенти (15%) со два Бајоринови фактори на ризик, 84 пациенти (71%) со оштетена бубрежна функција (гломеруларна филтрациона рата [GFR] < 60mL/минута) и 25 пациенти (21%) со метастази на црниот дроб.

Примарна студиска цел за ефикасност во кохорта 1 била потврдена стапка на објективен одговор (Objective Response Rate - ORR) според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериуми.

Примарната анализа е спроведена кога сите пациенти имале најмалку 24 недели на следење. Просечното времетраење на лекувањето изнесувало 15 недели, додека просечното следење на преживување изнесувало 8,5 месеци кај сите вклучени пациенти. Забележан е клинички релевантен степен на ORR според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум, меѓутоа кога тие ќе се споредат со однапред специфициран контролен степен на одговор од претходните студии од 10%, видливо е дека не е постигната статистичка значајност за примарната студијаска цел. Потврдениот ORR според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум изнесувал 21,9% (95% CI: 9,3, 40,0) кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9, 29,0), кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq 1\%$ како и 19,3% (95% CI: 12,7, 27,6) кај сите вклучени пациенти. Просечното времетраење на одговор (duration of response – DOR) не било достигнато ниту во една подгрупа според експресија на PD-L1 ниту во групата во која биле вклучени сите пациенти. Податоците за OS не биле зрели, а односот на настани и пациенти изнесувал приближно 40%. Средно вкупно преживување (OS) за сите подгрупи на пациенти

(експресија на PD-L1 $\geq 5\%$ и $\geq 1\%$) и за групата во која биле вклучени сите пациенти изнесувал 10,6 месеци.

Спроведена е анализа со ажурирани податоци, со просечно следење на преживување за кохорта 1 од 17,2 месеци, а резултатите збирно се прикажани во табела 5. Просечното времетраење на одговорот (DOR) не е достигнато ниту во една подгрупа според експресија на PD-L1 ниту во групата во која биле вклучени сите пациенти.

Табела 5: Збирен приказ на ажурирани резултати за ефикасност (Кохорта 1 од студијата Imvigor210)

Студиски цели за ефикасност	Експресија на PD-L1 на имуни клетки (IC) кои се инфилтрираат во туморот $\geq 5\%$	Експресија на PD-L1 на имуни клетки (IC) кои се инфилтрираат во туморот $\geq 1\%$	Сите вклучени пациенти
ORR (според оценка на независно проценувачко тело, RECIST v.1.1)	n=32	n=80	n=119
Број на пациенти со одговор (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Број на пациенти со комплетен одговор (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Број на пациенти со делумен одговор (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
Времетраење на одговор - DOR (според оценка на независно проценувачко тело, RECIST v.1.1)	n=9	n=19	n=27
Пациенти со настан (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Просек (месеци) (95% CI)	НП (11,1; НП)	НП (НП)	НП (14,1; НП)
Преживување без прогресија на болест - PFS (според оценка на независно проценувачко тело, RECIST v.1.1)	n=32	n=80	n=119
Пациенти со настан (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Просек (месеци) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
Вкупно преживување - OS	n=32	n=80	n=119
Пациенти со настан (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Просек (месеци) (95% CI)	12,3 (6,0; НП)	14,1 (9,2; НП)	15,9 (10,4; НП)
Степен на 1-годишен OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI= интервал на доверба, DOR= Времетраење на одговор, IC= имуни клетки кои се инфилтрираат во туморот, IRF= independent review facility т.е независно проценувачко тело, НП= неможе да се процени, ORR=стапка на објективен одговор, OS= вкупно преживување, PFS= преживување без прогресија на болест, RECIST= Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1.

Копримарни студијски цели за ефикасност во кохорта 2 биле потврдени според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум и ORR според проценка на истражувач врз основа на модифициран RECIST критериум (mRECIST). Кохорта 2 вклучувала 310 пациенти кои биле лекувани со atezolizumab во доза од 1200 mg администриран со интравенска инфузија секој 3 недели до губиток на клинички бенефит. Примарната анализа на кохорта 2 била спроведена кога сите пациенти имале најмалку 24 недели на следење. Студијата ги постигнала двете копримарни цели во кохорта 2, покажувајќи статистички значаен ORR според проценка на независно

проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум и според проценка на истражувач врз основа на модифициран RECIST критериум во споредба со однапред специфициран историски контролен ORR од 10%.

За кохорта 2 спроведена е анализа со просечно следење на преживување од 21,1 месец. Потврден ORR според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум изнесувал 28,0% (95% CI: 19,5, 37,9) кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq$ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2, 25,4), кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq$ 1%, како и 15,8% (95% CI: 11,9, 20,4) во групата во која биле вклучени сите пациенти. Потврден ORR според проценка на истражувачот врз основа на модифициран RECIST критериум изнесувал 29,9% (95% CI: 20,4, 38,9) кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq$ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1, 30,1), кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq$ 1%, како и 19,7% (95% CI: 15,4, 24,6) во групата во која биле вклучени сите пациенти. Стапката на комплетен одговор според проценка на независно проценувачко тело врз основа на верзија 1.1 RECIST критериум во групата во која биле вклучени сите пациенти изнесувал 6,1% (95% CI: 3,7, 9,4). Во кохорта 2, просечното времетраење на одговор (DOR) не е достигнат ниту во една од подгрупите според експресија на PD-L1, ниту во популација во која биле вклучени сите пациенти, но е достигнат кај пациенти со експресија на PD-L1 $<$ 1% (13,3 месеци, 95% CI: 4,2, НП). Стапка на OS на 12 месеци кај популација во која биле вклучени сите пациенти изнесувала 37%.

IMvigor130 (WO30070): Фаза III мултицентрична, рандомизирана, плацебо-контролирана студија со atezolizumab како монотерапија и во комбинација со платинум базирана хемотерапија кај пациенти со нетретиран локално напреднат или метастатски уротелен карцином

Според препораките од независниот комитет за следење на податоците (independent Data Monitoring Committee (iDMC)) кои следуваат по ран преглед на податоците за преживување, кај евалуираните пациенти од групата која примила третман со монотерапија со atezolizumab, кај пациентите чии тумори имаат ниска PD-L1 експресија (помалку од 5% од имунолошките клетки кои се позитивни за PD-L1 со имунохистохемија) терапијата беше прекината по забележано намалување на вкупното преживување за оваа подгрупа. iDMC не препорача други промена на терапијата за пациенти кои веќе биле рандомизирани и примале третман во монотераписката група. Не беа препорачани други промени.

Не-ситноклеточен карцином на бели дробови

Прволинијски третман на не-ситноклеточен карцином на бели дробови (NSCLC)

IMpower150 (GO29436): Рандомизирана фаза III студија кај пациенти кои претходно не примиле хемотерапија со метастатски не-сквамозен NSCLC, во комбинација со ramcitaxel и carboplatin со или без bevacizumab

Фаза III, отворена, мултицентрична, интернационална, рандомизирана студија, IMpower150, била спроведена за да се процени ефикасноста и безбедноста на atezolizumab



во комбинација со paclitaxel и carboplatin, со или без bevacizumab, кај пациенти кои претходно не примиле хемотерапија со метастатски не-сквамозен NSCLC.

Пациентите биле исклучени ако имале историја на автоимуна болест, ако примиле жива, атенуирана вакцина во период од 28 дена пред рандомизацијата, ако примиле системски имуностимулатори во рок од 4 недели или системски имуносупресивни лекови во рок од 2 недели пред рандомизацијата, активни или нетретирани метастази на ЦНС, јасна туморска инфилтрација во големите крвни садови на градниот кош или јасна кавитација на пулмонални лезии, што се гледа на имиџинг техниките. Проценките на туморот биле спроведени на секои 6 недели во првите 48 недели по 1. ден од 1.циклус, а потоа на секои 9 недели. Туморските примероци биле евалуирани за експресија на PD-L1 на туморските клетки (ТС) и на имуните клетки кои се инфилтрирани во туморот (IC), а резултатите биле искористени за да се дефинираат подгрупите според нивото на PD-L1 експресија заради изведување анализите опишани подолу.

Вкупно 1,202 пациенти биле вклучени и рандомизирани (1:1:1) да примат еден од третманските режими опишани во табела 6. Рандомизацијата била стратифицирана во однос на пол, присуство на метастази на црниот дроб и експресија на на PD-L1 на ТС и IC.

Табела 6: Режији на интравенски третман (IMpower 150)

Третманска група	Индукција (Четири или шест 21-дневни циклуси)	Одржување (21-дневен циклус)
A	Atezolizumab ^a (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kgTT)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kgTT) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kgTT)

^a Atezolizumab се администрира до губење на клиничкиот бенефит, како што е оценето од страна на истражувачот

^b Почетната доза на paclitaxel за пациенти од Азиска раса/етничка припадност била 175 mg/m² поради повисокото целокупно ниво на хематолошка токсичност кај пациенти од азиски земји во споредба со оние од не-азиски земји

^c Paclitaxel и carboplatin се администрираат до завршување на 4 или 6 циклуси, или до прогресија на болеста или до појава на неприфатлива токсичност, кое и да настапи прво

^d Bevacizumab се администрира до прогресија на болеста или до појава на неприфатлива токсичност

Демографските и основните карактеристики на болеста на студиската популација биле добро избалансирани помеѓу студиските групи. Средната возраст била 63 години (интервал: 31-90), а 60% од пациентите биле мажи. Поголемиот дел од пациентите биле од белата раса (82%). Околу 10% од пациентите имале познати EGFR мутации, 4% имале познати ALK преуредувања, 14% имале метастази на црниот дроб на почетокот, а

повекето пациенти биле моментални или претходни пушачи (80%). Почетниот на ECOG перформанс статус бил 0 (43%) или 1 (57%). 51% од туморите на пациентите имале PD-L1 експресија од $\geq 1\%$ TC или $\geq 1\%$ IC и 49% од туморите имале PD-L1 експресија на $<1\%$ TC и $<1\%$ IC.

Во времето на финалната анализа за PFS, пациентите имале средно време на следење од 15,3 месеци. Популацијата предвидена за лекување (ITT), вклучувајќи ги и пациентите со EGFR мутации или ALK преуредувања кои претходно биле третирани со инхибитори на тирозин киназа, покажале клинички значајно подобрување на PFS во групата B во споредба со групата C (HR од 0,61, 95% CI: 0,52, 0,72, средно PFS 8,3 наспроти 6,8 месеци).

За време на прелиминарната OS анализа, пациентите просечно биле следени во период од 19,7 месеци. Клучните резултати од оваа анализа, како и од ажурираната анализа на PFS во ITT популацијата се сумирани во табелите 7 и 8. Каплан-Меировата крива за OS во ITT популацијата е прикажана на слика 2. Слика 3 ги сумира резултатите на OS од ITT популацијата и PD-L1 подгрупите. Ажурираните резултати за PFS се исто така прикажани на сликите 4 и 5.

Табела 7: Преглед на ажурирана ефикасност во популацијата предвидена за лекување (ITT) (IMpower150)



Крајни цели на ефикасноста	Група А (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Група В (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Група С (Beverizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
Секундарни цели[#]			
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. на настани (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Средно времетраење на PFS (месеци)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Стратифициран сооднос на ризик [^] (95% CI)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-вредност ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-месеци PFS (%)	24	38	20
OS прелиминарни анализи*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. на смртен случај (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Средно времетраење до појава на настан (месеци)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Стратифициран сооднос на ризик [^] (95% CI)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-вредност ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-месечен OS (%)	84	85	81
12-месечен OS (%)	66	68	61
Целосно најдобар одговор проценето од истражувач³ (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Бр. на одговори (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Бр. на комплетен одговор (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Бр. на парцијален одговор (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Времетраење на одговор проценето од истражувач* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Медијана во месеци	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Примарните крајни точки за ефикасност беа PFS и OS и тие беа анализирани во популацијата на ITT – WT популацијата, односно со исклучок на пациенти со EGFR мутации или ALK преуредувања.

¹ Базиран на стратифициран log-rank тест

² За информативни цели; во ITT популацијата, споредба помеѓу групите В и групите С како и помеѓу групата А и групата С не беа сеуште формално тестирани во согласност со претходно дефинираната хиерархија на анализа на податоците.

³ Целокупниот најдобар одговор за целосен одговор и делумен одговор

[†] Стратифициран според пол, присуство на метастази на црниот дроб и експресија на PD-L1 на TC и IC

[^] Групата С е споредбена група за сите односи на ризик

* Ажурирана PFS анализа и прелиминарна анализа на OS при клиничко затворање на податоците 22 јануари 2018 година

PFS = преживување без прогресија; RECIST = Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1.

CI = интервал на доверба; DOR = Времетраење на одговор; OS = вкупно преживување.

Табела 8: Преглед на ажурирана ефикасност за групата А наспроти групата В во популацијата предвидена за лекување (ITT) (IMpower150)

Крајна цел за ефикасноста	Група А (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Група В (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
PFS оценето од истражувачот (RECIST v1.1) *	n = 402	n = 400
Бр. на настани (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Просечно времетраење на PFS (месеци)	6,7	8,4
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Стратифициран однос на ризик [†] (95% CI)	0,67 (0,57, 0,79)	< 0,0001
p-вредност ^{1,2}		
OS прелиминарна анализа *	n = 402	n = 400
Бр. на смртни случаи (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Средно време до појава на настан (месеци)	19,5	19,8
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Стратифициран однос на ризик [†] (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,3000
p-вредност ^{1,2}		

¹ Базиран на стратифициран log-rank тест

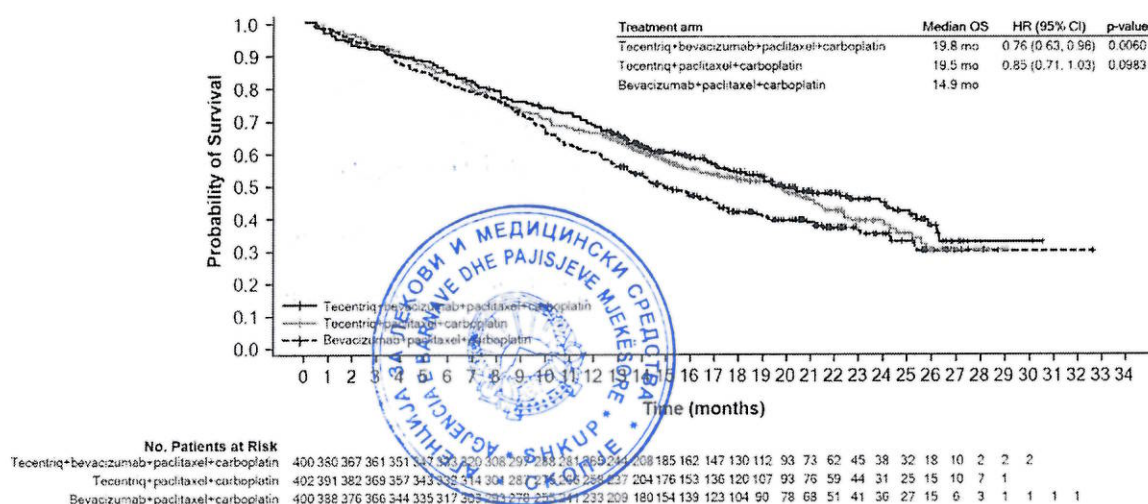
² За информативни цели; во ИТТ популација, споредба помеѓу група А и група В не била вклучена во претходно дефинираната хиерархија на анализа на податоците.

[†] Стратифициран според пол, присуство на метастази во црн дроб и PD-L1 експресија на туморски клетки (TC) и имуни клетки кои го инфилтрираат туморот (IC)

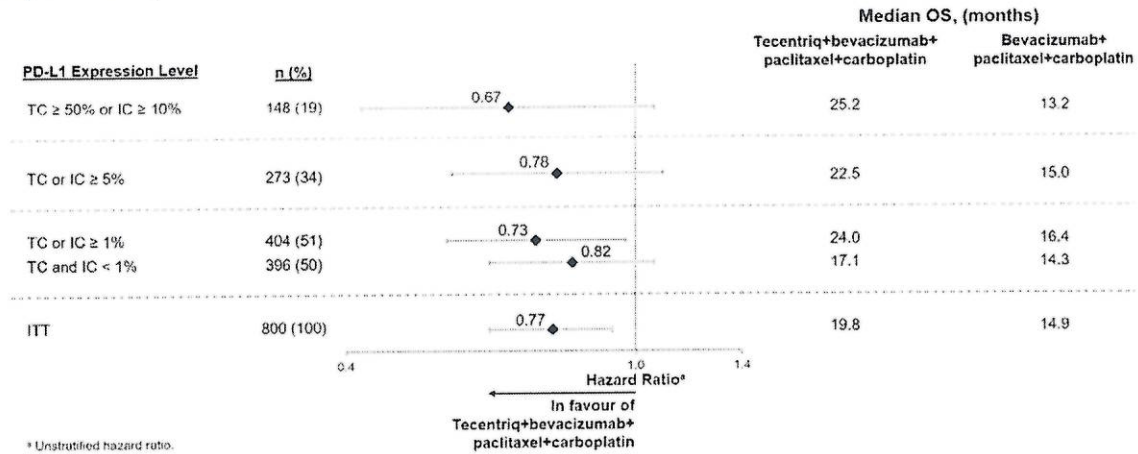
* Ажурирана PFS анализа и прелиминарна OS анализа при клиничко заклучување на податоците 22 јануари 2018 година

[^] Групата А е споредбена група за сите односи на ризик

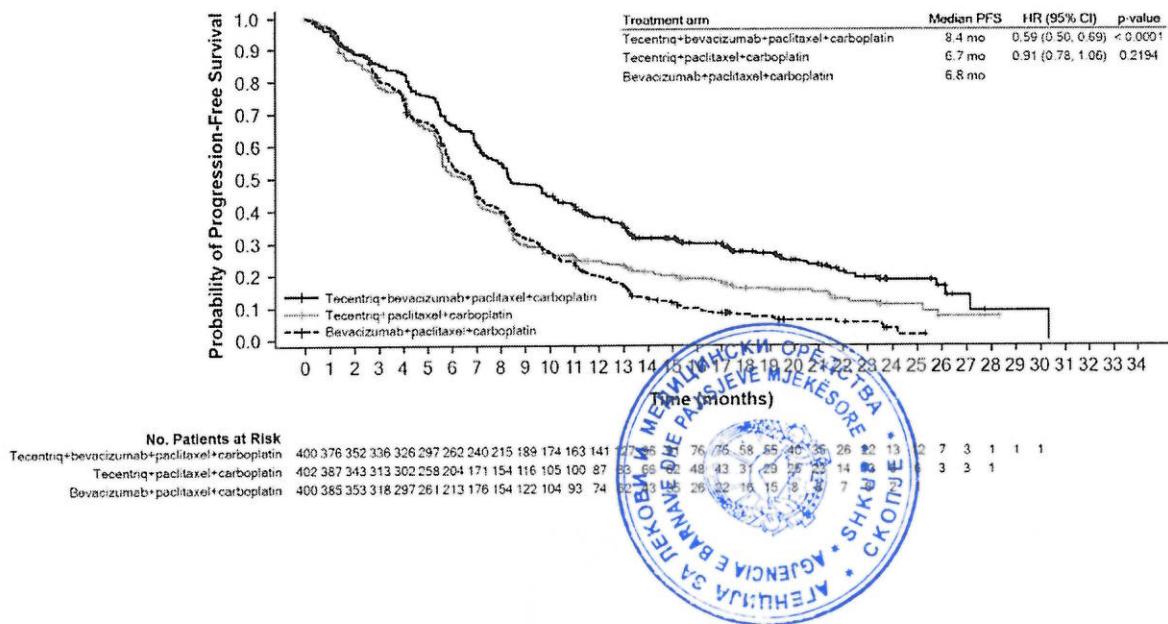
Слика 2: Каплан-Менерова крива на вкупно преживување во популација предвидена за лекување (ITT) (IMpower150)



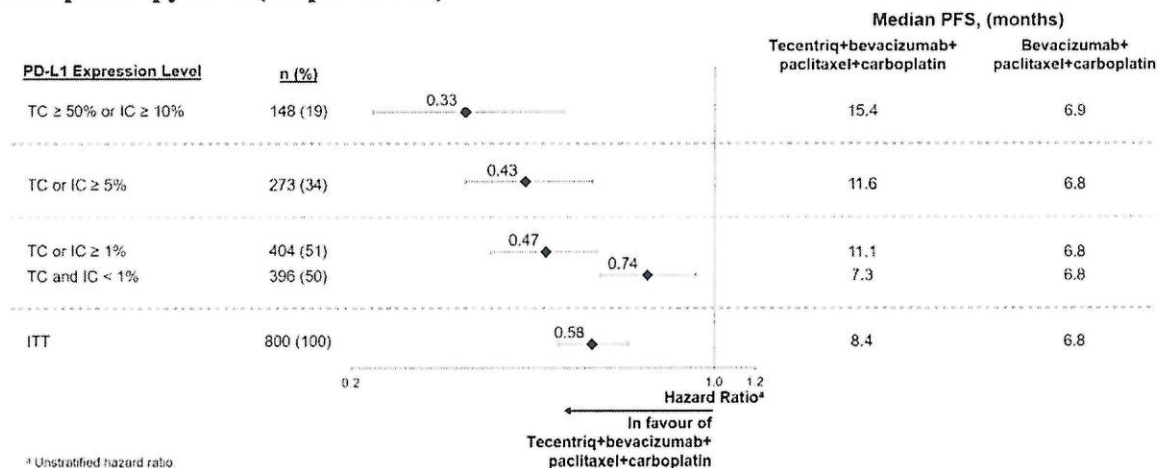
Слика 3: Графички приказ на вкупно преживување според ниво на PD-L1 експресија во популација предвидена за лекување (ITT), група В наспроти група С (IMpower150)



Слика 4: Каплан-Меиерова крива на преживување без прогресија на болест (PFS) во популација предвидена за лекување (ITT) (IMpower150)



Слика 5: Графички приказ на преживување без прогресија според нивото на експресија на PD-L1 во популацијата предвидена за лекување (ITT), група А наспроти група С (IMpower150)



За групата В во споредба со група С, анализа од пре-специфицирана субгрупа од прелиминарната анализа за вкупно преживување покажала дека подобрување на вкупното преживување за пациенти со EGFR мутации или ALK преуредувања (однос на ризик [HR] од 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; средно OS не е постигнато наспроти 17,5 месеци), и метастази на црн дроб (HR од 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; средно OS 13,3 наспроти 9,4 месеци). Подобрување на PFS било прикажано и за пациенти со EGFR мутации или ALK преуредувања (HR од 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; средно PFS 10,0 наспроти 6,1 месеци) и метастази на црниот дроб (HR од 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; средно PFS 8,2 наспроти 5,4 месеци). Резултатите за вкупно преживување биле слични за сите пациентски подгрупи на возраст од < 65 и ≥ 65, соодветно. Податоци за пациенти ≥ 75 годишна возраст се премногу ограничени за да се извлечат заклучоци за оваа популација. За сите анализи на субгрупи, не е планирано формално статистичко тестирање.

IMpower130 (GO29537): Рандомизирана фаза III студија на atezolizumab во комбинација со nab-paclitaxel и carboplatin, кај пациенти со метастатски не-сквамозен NSCLC, кои претходно не примиле хемотерапија

Фаза III, отворена, рандомизирана студија, GO29537 (IMpower130), била спроведена за да ги процени ефикасноста и безбедноста на atezolizumab во комбинација со nab-paclitaxel и carboplatin, кај пациенти со метастатски не-сквамозен NSCLC кои претходно не примиле хемотерапија. Пациенти со EGFR мутации или ALK преуредувања треба да бидат претходно третирани со инхибитори на тирозин киназа.

Стадиумот на болест кај пациенти бил одреден согласно препораките на заедничкиот американски комитет за карцином (анг. American Joint Committee on Cancer - AJCC) 7мо издание. Пациентите не биле вклучувани во студијата доколку имале историја на автоимунно заболување, примиле жива атенуирана вакцина во рок од 28 дена пред рандомизација, примиле имуностимулаторни агенси во рок од 4 недели или системски имunosупресивни медицински производи во рок од 2 недели пред рандомизација, и имале активни или нетретирани метастази на ЦНС. Пациентите кои претходно биле на третман

со агонисти на CD137 или кои примале терапија со имуна чекпоинт блокада (анти-PD-1, и анти-PD-L1 терапевтски антитела) не биле погодни за вклучување. Сепак, пациентите кои претходно примиле анти-CTLA-4 третман можеле да бидат вклучени, доколку последната примена доза била 6 недели пред рандомизација, и немало историја на тешки имунолошки несакани настани од анти-CTLA-4 (NCI CTCAE степен 3 и 4). Проценка на туморот била изведена на секои 6 недели од првите 48 недели по циклус 1, а потоа на секои 9 недели. Примероците за тумор беа испитани за присуство на PD-L1 на клетките на туморот (TC) и тумор инфилтрирачките имуни клетки (IC) и резултатите беа користени за да се дефинираат подгрупите според експресија PD-L1 за анализите опишани подолу.

Пациентите, вклучително оние со EGFR мутации или ALK преуредувања, биле вклучени во студијата и биле рандомизирани во сооднос 2:1 да примат еден од третманските режими опишани во табела 9. Рандомизацијата била направена според полот, присуството на метастази на црниот дроб и PD-L1 експресијата на TC и IC. Пациентите кои примале режим на третман B, биле во можност да преминат и да почнат да примаат atezolizumab монотерапија по прогресија на болеста.

Табела 9: Интравенски третмански режим (IMpower 130)

Третмански режим	Индукција (четири или шест циклуси од 21 ден)	Одржување (21-дневен циклус)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC 6) ^c	Најдобра супортивна нега или pemetrexed

^a Atezolizumab се администрира сè до губење на клиничкиот бенефит, оценето од истражувачот

^b Nab-paclitaxel се администрира на 1., 8., и 15. ден од секој циклус

^c Nab-paclitaxel и carboplatin се администрираат до завршување на 4-6 циклуси, или до прогресија на болеста или до неприфатлива токсичност, што и да се случи прво

Демографските и основните карактеристики на болеста од студиската популација дефинирани како ITT-WT (n=679) беа добро избалансирани помеѓу третманските групи. Средната возраст беше 64 години (опсег 18 до 86 години). Повеќето пациенти биле машки (59%) и бели (90%). 14,7% проценти од пациентите на почетокот имале метастази на црниот дроб, а повеќето пациенти биле активни или поранешни пушачи (90%). Поголемиот дел од пациентите имале почетен перформанс статус на ECOG од 1 (59%) и PDL1 експресија <1% (приближно 52%). Меѓу 107 пациенти од групата B кои по индукциска терапија имале статус на одговор на стабилна болест, делумен одговор или целосен одговор, 40 биле префрлени на pemetrexed терапија за одржување.

Примарна анализа била изведена на сите пациенти, исклучувајќи ги оние со EGFR мутации или ALK преуредувања, дефинирани како ITT-WT популација (n=679). Пациентите имале просечно време на следење на преживување од 18,6 месеци и покажале подобри OS и PFS со atezolizumab, nab-paclitaxel и carboplatin во споредба со контролата. Клучните резултати се сумирани во табела 10 и Каплан-Мејеровите криви за OS и PFS се прикажани во сликите 6 и 8, соодветно. Истражувачките резултати за OS и PFS преку PD-L1 експресија се сумирани во сликите 7 и 9, соодветно. Пациенти со метастази на црниот дроб не покажале подобрувања во PFS или OS со atezolizumab, nab-paclitaxel и carboplatin,

во споредба со nab-paclitaxel и carboplatin (HR од 0,93, 95% CI: 0,59, 1,47 за PFS и HR од 1,04, 95% CI: 0,63, 1,72 за OS, соодветно).

Педесет и девет проценти од пациентите од nab-paclitaxel и carboplatin групата примиле било која канцер имунотерапија по прогресија на болеста, што го вклучува atezolizumab како кросовер третман (41% од сите пациенти), во споредба со 7,3% од пациентите во atezolizumab, nab paclitaxel и carboplatin групата.

Во истражувачка анализа со подолго следење (просечно: 24,1 месеци), просечното OS за двете групи не било променето во однос на примарната анализа, со HR = 0,82 (95% CI: 0,67, 1,01).

Табела 10: Резиме на ефикасноста од IMpower130 во примарна анализа (популација на ITT-WT)

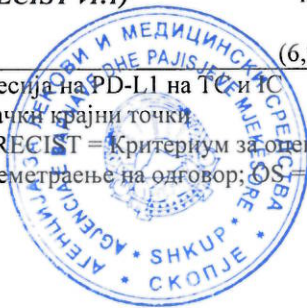
Крајни точки на ефикасноста	Група А Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatin	Група В nab-paclitaxel + carboplatin
Ко-примарни мерки за исход		
OS	n=451	n=228
Број на смртни случаи (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Стратифициран однос на ризик [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-вредност	0,033	
12-месечен OS (%)	63	56
PFS Проценето од истражувач (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Број на случаи (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Стратифициран однос на ризик [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-вредност	<0,0001	
12-месечен PFS (%)	29%	14%
Други мерки за исход		
ORR Проценето од истражувач (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Број на потврдени одговори (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Бр. на комплетен одговор (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Бр. на парцијален одговор (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
DoR проценето од истражувач (RECIST v1.1)[^]	n=220	n=72
Медијана во месеци	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Стратифициран според пол и експресија на PD-L1 на TC и TS

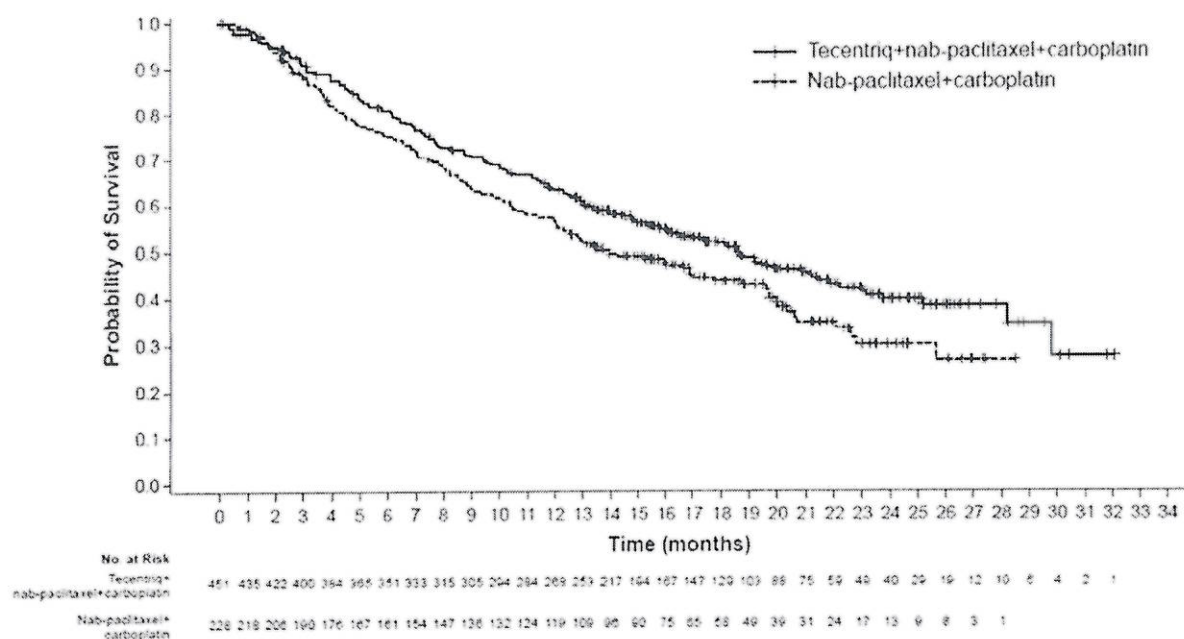
[^] Потврден ORR и DoR се истражувачки крајни точки

PFS = преживување без прогресија; RECIST = Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1.

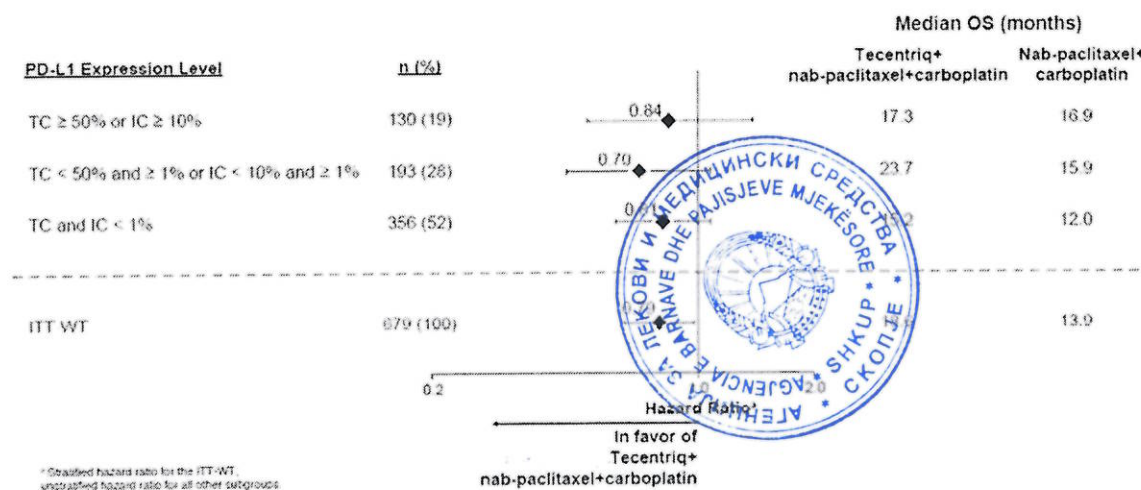
CI = интервал на доверба; DOR = Времетраење на одговор; OS = вкупно преживување.



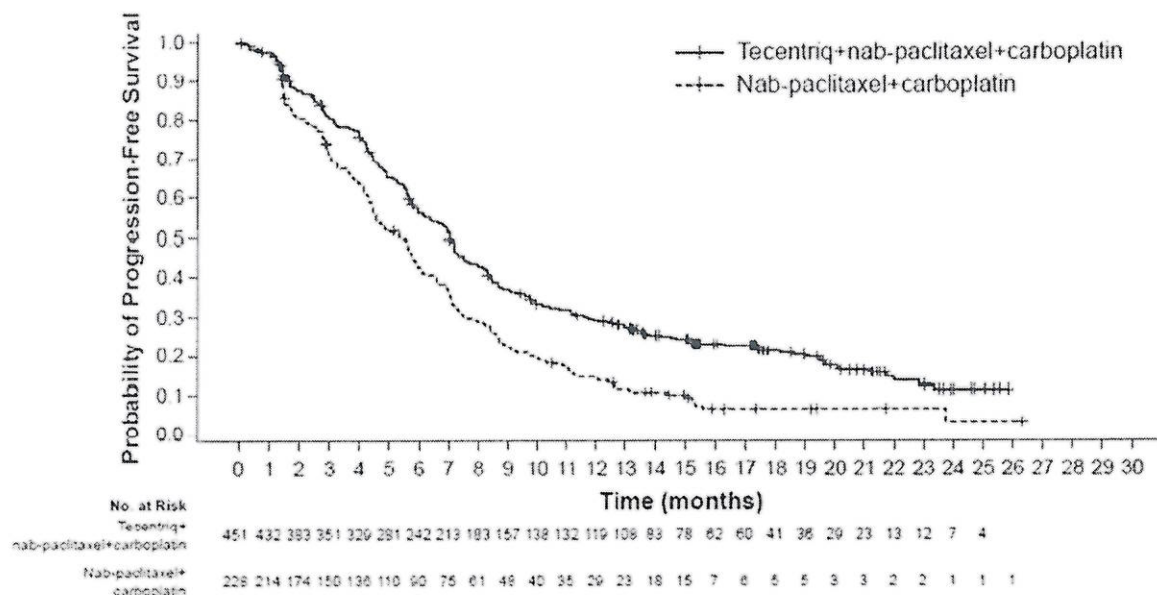
Слика 6: Каплан-Меєрова крива за вкупно преживување (IMpower130)



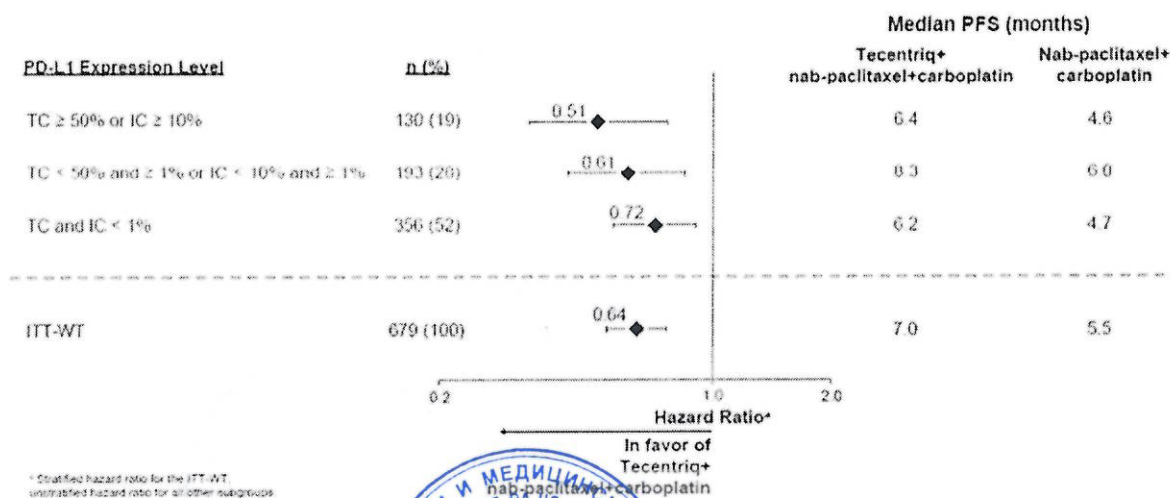
Слика 7: Графички приказ на вкупно преживување преку PD-L1 експресија (IMpower130)



Слика 8: Каплан-Мејерова крива за преживување без прогресија (IMpower130)



Слика 9: Графички приказ на преживување без прогресија преку PD-L1 експресија (IMpower130)



Прволинијски третман на не-ситноклеточен карцином на бели дробови (NSCLC)

IMpower110 (GO29431): Рандомизирана, фаза III студија кај пациенти со метастатски NSCLC кои не примале хемотерапија

Фаза III, отворена, мултицентрична, рандомизирана студија, IMpower110, била спроведена да се евалуира ефикасноста и безбедноста на atezolizumab кај пациенти со метастатски NSCLC кои претходно не примале хемотерапија. Пациентите имале PD-L1 експресија ≥

1% TC (PD-L1 обоени $\geq 1\%$ од туморските клетки) или $\geq 1\%$ IC (PD-L1 тумор-инфилтрирачки имуни клетки кои опфаќаат $\geq 1\%$ од полето на туморот) базирано на VENTANA PD-L1 (SP142) тестирање.

Вкупно 572 пациенти биле рандомизирани во сооднос 1:1 да примат atezolizumab (група А) или хемотерапија (група Б). Atezolizumab бил администриран како фиксна доза од 1200 mg со IV инфузија на секои 3 недели сè додека не се изгубил клиничкиот бенефит, проценет од испитувачот или до појава на неприфатлива токсичност. Режимите на хемотерапија се опишани во табела 11. Рандомизацијата била стратифицирана по пол, ECOG статус, хистологија и PD L1 туморска експресија на TC и IC.

Табела 11: Третмански режими на интра-венска хемотерапија (IMpower110)

Третмански режим	Индукција (4 или 6 циклуси од 21-ден)	Одржување (21-ден циклуси)
Б (не-сквамозен)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) ИЛИ carboplatin ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
Б (сквамозен)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + gemcitabine ^{a,c} (1250 mg/m ²) ИЛИ carboplatin ^a (AUC 5) + gemcitabine ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Најдобра супортивна нега ^d

a Cisplatin, carboplatin, pemetrexed и gemcitabine биле администрирани сè до завршување на циклус 4 или 6, до прогресија на болеста, или до појава на неочекувана токсичност.

b Pemetrexed се администрирал во режимот за одржување на секои 21 ден до прогресија на болеста, или до појава на неочекувана токсичност.

c Gemcitabine се администрирал на ден 1 и 8 од секој циклус.

d Не било дозволено преминување од контролната група (хемотерапија базирана на платина) во групата на atezolizumab (група А)

Пациентите не биле вклучени доколку имале историја на автоимуно заболување; администрација на жива-атенуирана вакцина во рок од 28 денови пред рандомизацијата, администрација на системски имуностимулаторен агенс во рок од 4 недели или системски имunosупресивни медицински производи во рок од 2 недели пред рандомизацијата, активни или нетретирани CNS метастази. Процена на туморот била спроведувана на секои 6 недели во првите 48 недели почнувајќи од циклус 1, ден 1 а потоа на секои 9 недели.

Демографските и основните карактеристики на заболувањето биле добро избалансирани помеѓу третманските групи кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ TC или $\geq 1\%$ IC кои немале EGFR мутации или ALK преуредувања (n=554). Средната возраст била 64.5 години (опсег: 30 до 87) и 70% од пациентите биле мажи. Најголемиот број од пациентите биле бели (84%) и азици (14%). Повеќето од пациентите биле активни пушачи или пушеле во минатото (87%) и почетниот ECOG статус кај пациентите бил 0 (36%) или 1 (64%). Вкупно, 69% од пациентите имале не-сквамнозно заболување и 31% од пациентите имале сквамнозно заболување. Демографските и карактеристиките на заболувањето пред

почетокот на терапијата кај пациентите со висока PD-L1 експресија (PD-L1 $\geq$ 50% TC или $\geq$ 10% IC) кои немале EGFR мутации или ALK преуредувања (n=205) биле репрезентативни на пошироката студиска популација и биле балансираны помеѓу третманските групи.

Примарната крајна цел била вкупното преживување (overall survival - OS). Во времето на привремената OS анализа, пациентите со висока PD-L1 експресија, без EGFR мутации или ALK преуредувања (n=205), покажале статистички значително подобрување на OS за пациентите рандомизирани со atezolizumab (гупа А) во споредба со хемотерапијата (гупа Б) (HR 0.59, 95% CI: 0.40, 0.89; средно OS од 20.2 месеци vs 13.1 месеци) со двострана p-вредност од 0.0106. Средното време на следење на преживувањето кај пациентите со висока PD-L1 експресија било 15.7 месеци.

Во експлатораторната OS анализа со подолго време на следење (средно: 31.3 месеци) за овие пациенти, средното OS во atezolizumab групата било непроменето во однос на привремената OS анализа (20.2 месеци) а за групата на хемотерапија било 14.7 месеци (HR 0.76, 95% CI: 0.54, 1.09). Клучните резултати од експлатораторната анализа се сумирани во табела 12. Kaplan-Meier-овите криви за OS и PFS кај пациенти со висока PD-L1 експресија се претставени на слика 10 и 11. Повисок процент на пациенти кои починале во текот на првите 2.5 месеци биле во atezolizumab групата (16/107, 15.0%) во споредба со групата на хемотерапија (10/98, 10.2%). Не биле идентификувани специфични фактор(и) кои биле поврзани со овие смртни случаи.

Табела 12: Преглед на ефикасноста кај пациенти со висока PD-L1 експресија $\geq$ 50% TC или $\geq$ 10% IC (IMpower110)



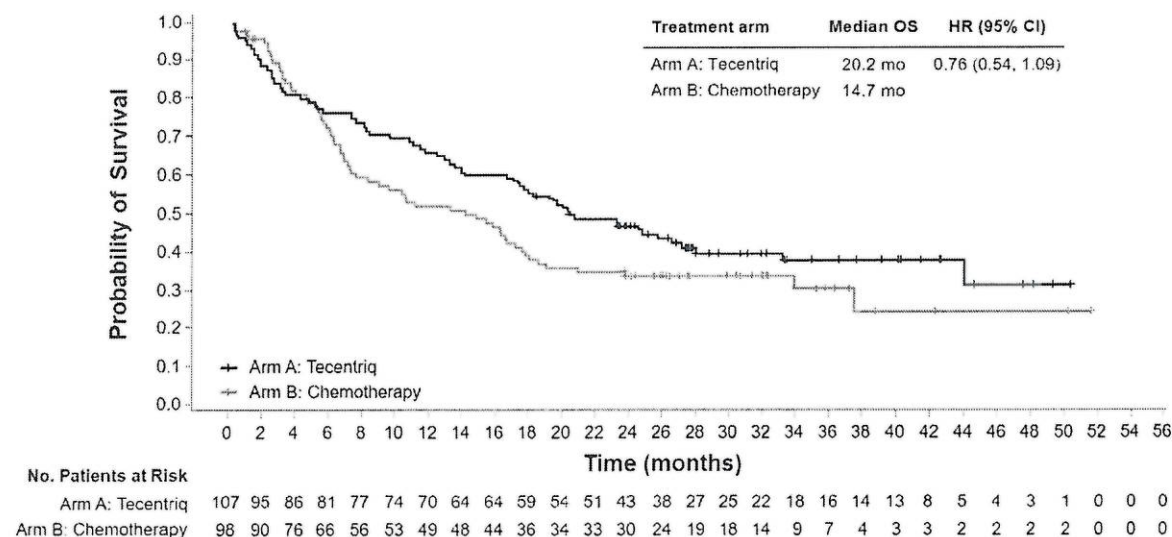
<i>Студиска цел за ефикасност</i>	група А (Atezolizumab)	група В (хемотерапија)
Примарна крајна цел		
Вкупно преживување (OS)	n = 107	n = 98
Број на смртни случаеви (%)	64 (59.8%)	64 (65.3%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	20.2	14.7
95% CI	(17.2, 27.9)	(7.4, 17.7)
Стратифициран однос на ризик [‡] (95% CI)	0.76 (0.54, 1.09)	
12-месечен OS (%)	66.1	52.3
Секундарна крајна цел		
PFS Проценето од истражувач (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Број на случаи (%)	82 (76.6%)	87 (88.8%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	8.2	5.0
95% CI	(6.8, 11.4)	(4.2, 5.7)
Стратифициран однос на ризик [‡] (95% CI)	0.59 (0.43, 0.81)	
12-месечен PFS (%)	39.2	19.2
ORR Проценето од истражувач (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Број на потврдени одговори (%)	43 (40.2%)	28 (28.6%)
95% CI	(30.8, 50.1)	(19.9, 38.6)
Бр. на комплетен одговор (%)	1 (0.9%)	2 (2.0%)
Бр. на парцијален одговор (%)	42 (39.3%)	26 (26.5%)
DOR проценето од истражувач (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Медијана во месеци	38.9	8.3
95% CI	(16.1, NE)	(5.6, 11.0)

[‡] Стратифициран според пол и ECOG статус (0 vs. 1)

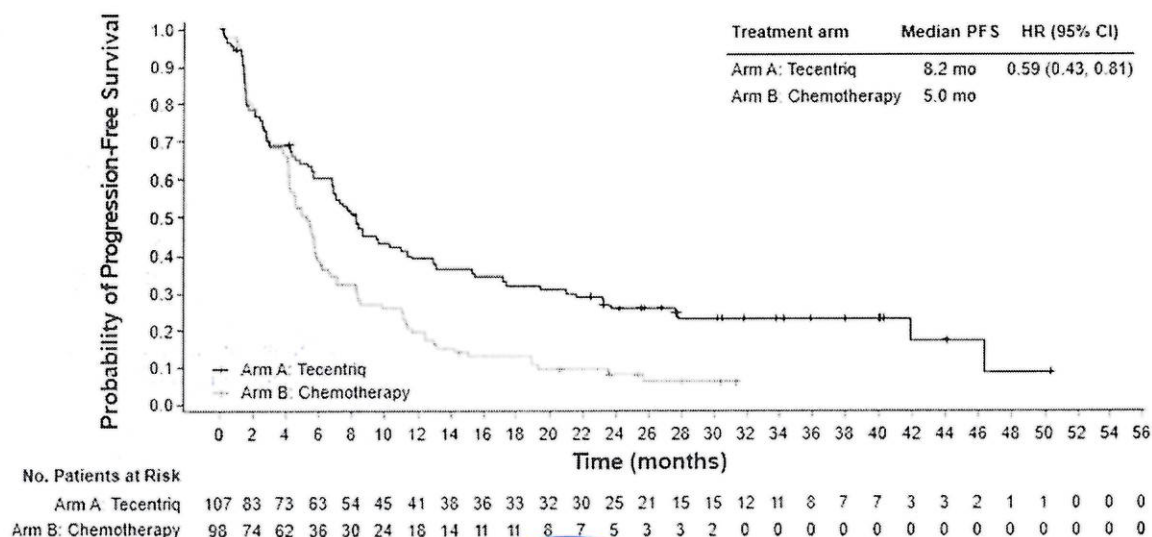
PFS = преживување без прогресија; RECIST = Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1; CI = интервал на доверба; ORR = Објективна стапка на одговор; DOR = Времетраење на одговор; OS = вкупно преживување; NE = не се проценува.



Слика 10: Каплан-Меиерова крива за вкупно преживување кај пациенти со висока PD-L1 експресија $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Слика 11: Каплан-Меиерова крива за преживување без прогресија кај пациенти со висока PD-L1 експресија $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Забележаното подобрување на вкупното преживување OS во atezolizumab групата во споредба со групата на хемотерапија се покажало конзистентно во сите под-групи кај пациенти со висока PD-L1 експресија вклучувајќи и пациенти со не-сквамозен NSCLC (стапка на ризик [HR] од 0.62, 95% CI: 0.40, 0.98; средно OS 20.2 vs. 10.5 месеци) и пациенти со сквамозен NSCLC (HR од 0.56, 95% CI: 0.23, 1.37; средно OS не постигнато

vs. 15.3 месеци). Податоци за пациенти ≥ 75 години и пациенти кои никогаш не пушеле се многу малку за да се извлечат заклучоци од под-групите

Второлинијски третман на неситноклеточен карцином на бели дробови (NSCLC)

ОАК (GO28915): Рандомизирана студија фаза III кај пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC претходно лекувани со хемотерапија

Заради проценка на ефикасноста и безбедноста на atezolizumab во споредба со docetaxel кај пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC кои имале прогресија во тек или после лекување со протокол кој содржел платина, споредена е отворена, мултицентрична, меѓународна, рандомизирана студија фаза III – (ОАК). Во студијата не биле вклучени пациенти кои имале автоимуна болест во анамнеза, кои имале активна или зависна од кортикостероиди метастаза на мозок, кои примиле жива атенуирана вакцина во рамките на 28 денови пред вклучување во студијата и оние кои примале системски имуностимулатори во рамките на 4 недели или системски имуносупресиви во рамките на 2 недели пред вклучување во студијата. Проценка на одговор на туморот била спроведувана секои 6 недели во тек на првите 36 недели, а потоа секои 9 недели. Примероци од туморот проспективно се проценувале за да се утврди експресија на PD-L1 на туморските клетки (ТС) и имуните клетки кои го инфилтрираат туморот (IC).

Вкупно во студијата биле вклучени 1.225 пациенти, а според планот за анализа првите 850 рандомизирани пациенти биле вклучени во примарна анализа за ефикасност. Рандомизацијата била стратифицирана според статус на експресија на PD-L1 на имуните клетки кои го инфилтрираат туморот (IC), број на претходни хемотерапевтски протоколи и хистолошки тип. Пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 за употреба на atezolizumab и docetaxel.

Atezolizumab се употребувал во фиксна доза од 1200 mg со интравенска инфузија секои 3 недели. Не било дозволено да се намалува дозата. Пациентите се лекувале до губиток на клинички бенефит според оценка на истражувач. Docetaxel се употребувал во дози од 75 mg/m² со интравенска инфузија 1.ден секој 3-неделен циклус до прогресија на болеста. Просечното времетраење на лекувањето помеѓу сите лекувани пациенти изнесувало 2,1 месец во групата лекувана со docetaxel и 3,4 месеци во групата лекувана со atezolizumab.

Демографските и почетните карактеристики на болеста во популацијата за примарна анализа биле добро воедначени помеѓу третманските групи. Просечната возраст изнесувала 64 години (интервал 33-85), а 61% од пациентите биле мажи. Повеќето пациенти биле од бела раса (70%). Приближно три четвртини од пациентите имале несквамозен хистолошки наод (74%), 10% од пациентите имале позната EGFR мутација, 0,2% имале позната промена во редоследот на базите во генот ALK, 10% од пациентите имале метастази во ЦНС на почетокот на студијата, а повеќето пациенти биле активни или поранешни пушачи (82%). Почетниот функционален ECOG статус изнесувал 0 (37%) или 1 (63%). Седумдесет и пет проценти (75%) од пациентите претходно примиле само еден протокол базиран на платина.

Примарна студијска цел за ефикасност била OS. Клучните резултати од оваа студија, со средно следење на преживување од 21 месец, збирно се прикажани во табела 13. Каплан-Меиеровите криви за OS на популација предвидена за лекување (ITT) прикажани се на слика 12. Слика 13 збирно ги прикажува резултатите за OS на ITT популација и подгрупи според експресија на PD-L1, покажувајќи бенефит на atezolizumab врз OS во сите подгрупи, вклучувајќи и оние со експресија на PD-L1 < 1% на клетките на туморот (TC) и имуните клетки кои го инфилтрираат туморот (IC).

Табела 13: Збирен приказ на резултатите за ефикасност во популација за примарна анализа (сите вклучени пациенти)* (ОАК)

Студијска цел за ефикасност	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
Примарна цел за ефикасност		
OS		
Број на смртни случаи (%)	271 (64%)	298 (70%)
Просечно време до настан (месеци)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Стратифициран" однос на ризик (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-вредност**	0,0003	
12-месечен OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18-месечен OS (%)***	157(40%)	98(27%)
Секундарни студијски цели		
PFS според проценка на истражувач (RECIST v1.1)		
Број на настани (%)	380 (89%)	375 (88%)
Просечно времетраење на PFS (месеци)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Стратифициран однос на ризик (95% CI)	0,95 (0,82;1,10)	
ORR според проценка на истражувач (RECISTv1.1)		
Број на пациенти со одговор (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Времетраење на одговор (DOR) според проценка на истражувач (RECISTv1.1)		
	n=58	n=57
Просек во месеци	16,3	6,2
95% CI	(10,0; НП)	(4,9;7,6)

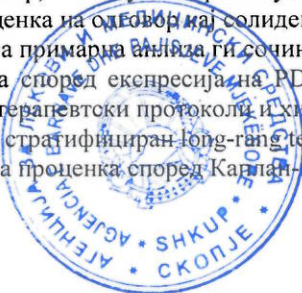
CI=интервал на доверба, DOR=времетраење на одговор, НП=неможе да се процени, ORR=стапка на објективен одговор, OS=вкупно преживување, PFS= преживување без прогресија на болест, RECIST v1.1 Критериум за проценка на одговор на солиден тумор.

*Популацијата за примарна анализа ги сочинува првите 850 рандомизирани пациенти

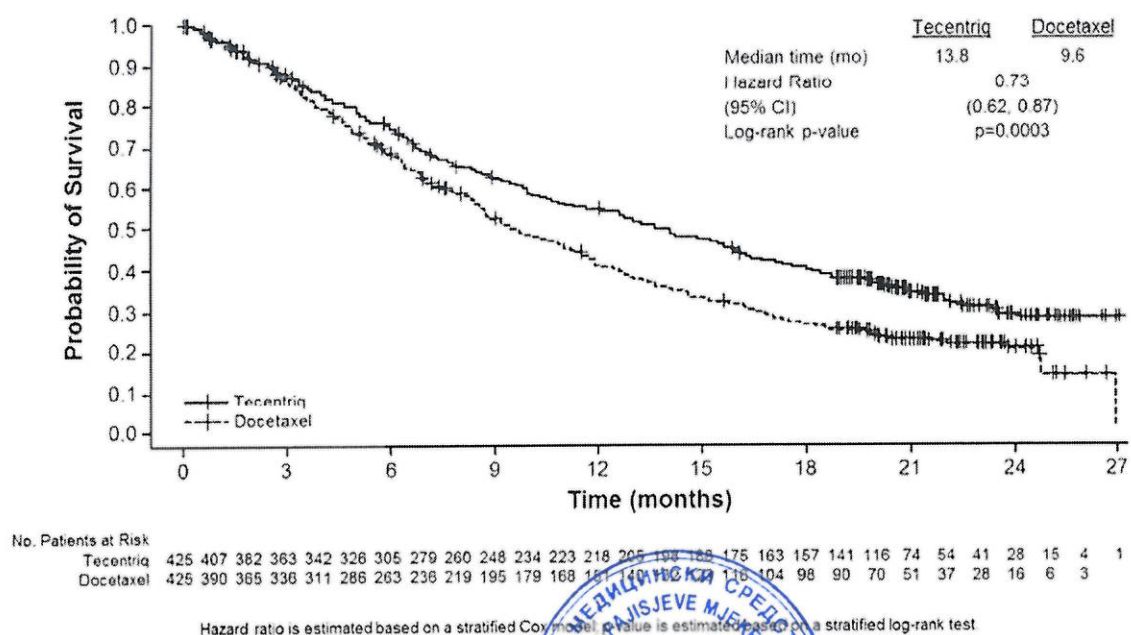
"Стратификација според експресија на PD-L1 на имуните клетки кои го инфилтрираат туморот, број на претходни хемотерапевтски протоколи и хистолошки наод

**Врз основа на стратифициран long-rang test

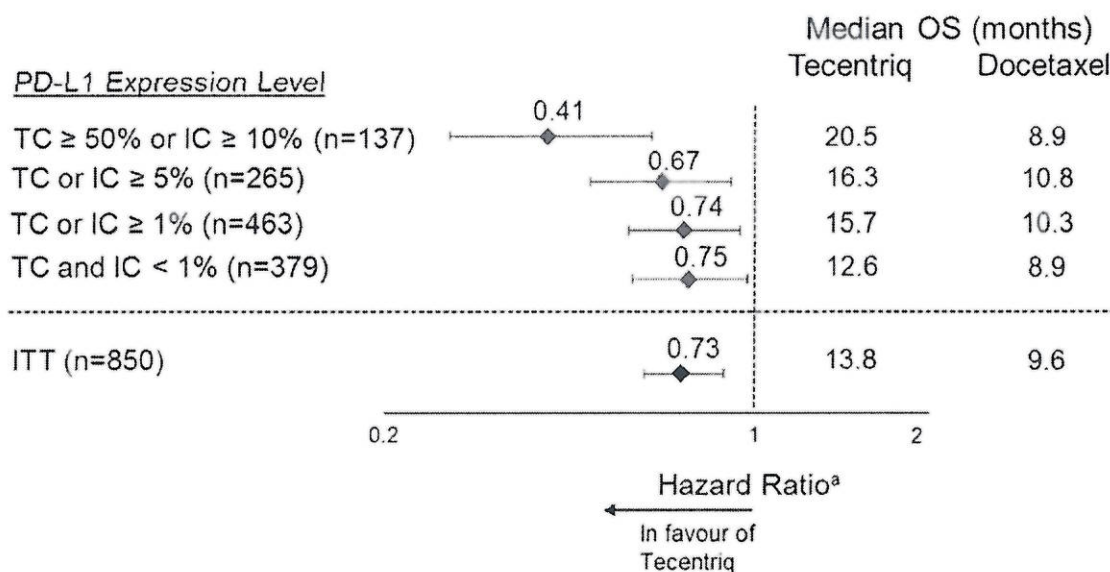
***Врз основа на проценка според Каплан-Меиерова метода



Слика 12: Каплан-Меиерова крива на вкупно преживување во популација за примарна анализа (сите вклучени пациенти) (ОАК)



Слика 13: Графикон на интервал на доверба за вкупно преживување според експресија на PD-L1 во популација за примарна анализа (ОАК)



^a Стратифициран HR за ITT и пациенти со експресија на TC или IC $\geq$ 1%. Нестратифициран HR за други експлорационски подгрупи.

Подобрување на OS со atezolizumab во однос на docetaxel забележано е и кај пациенти со несквамозен NSCLC (однос на ризик [HR]: 0,73, 95% CI: 0,60 – 0,89, средно вкупно преживување (OS): 15,6 месеци со atezolizumab во однос на 11,2 месеци со docetaxel) и кај оние со сквамозен NSCLC (HR: 0,73, 95% CI: 0,54 – 0,98, средно вкупно преживување (OS): 8,9 месеци со atezolizumab во однос на 7,7 месеци со docetaxel). Забележаното подобрување на вкупното преживување било конзистентно демонстрирано во сите подгрупи на пациенти, вклучувајќи ги и оние кои на почетокот на студијата имале метастази на мозок (HR: 0,54, 95% CI: 0,31 – 0,94, средно вкупно преживување (OS) од 20,1 месеци со atezolizumab во однос на 11,9 месеци со docetaxel) и пациенти кои никогаш не пушеле (HR: 0,71, 95% CI: 0,47 – 1,08, средно вкупно преживување (OS): 16,3 месеци со atezolizumab во однос на 12,6 месеци со docetaxel). Меѓутоа кај пациенти со EGFR мутации не е забележано подобрување на OS со atezolizumab во однос на docetaxel (HR: 1,24, 95% CI: 0,71 – 2,18, средно вкупно преживување (OS): 10,5 месеци со atezolizumab во однос на 16,2 месеци со docetaxel).

Забележано е продолжено време до влошување на болката во градите кај пациентите кои примале atezolizumab споредено со пациентите кои примале docetaxel, мерено со прашалник EORTC QLQ-LC13 (англиски European organization for reaserch and treatment of cancer quality of life questionnaire for lung cancer, т.е прашалник за квалитет на живот кај канцер на бели дробови на Европската организација за истражување и лекување) (HR: 0,71, 95% CI: 0,49, 1,05, средна вредност не е достигната ниту во една група). Времето до влошување на другите симптоми на канцер на бели дробови (како што е кашлица, диспнеа и/или болка во раце/раменици) според прашалникот EORTC QLQ – LC13 било слично со atezolizumab и docetaxel. Заради отворен дизајн на студијата, овие резултатите треба да се толкуваат со внимание.

POPLAR (GO28735): рандомизирана фаза II студија кај пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC кај пациенти претходно лекувани со хемотерапија

Спроведена е мултицентрична, меѓународна, рандомизирана, отворена, контролирана студија фаза II (POPLAR) кај пациенти со локално напреднат или метастазиран NSCLC кои имале прогресија во тек или после лекување со протокол кој содржел платина, независно од експресија на PD-L1. Примарна студиска цел за ефикасност било вкупно преживување. Вкупно 287 од пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 за употреба на atezolizumab (1200 mg интравенска инфузија секои 3 недели до губиток на клинички бенефит) или docetaxel (75 mg/m² интравенска инфузија 1 ден секој 3-неделен циклус до прогресија на болеста). Рандомизацијата била стратифицирана според статус на експресија на PD-L1 на имуните клетки кои го инфилтрираат туморот (IC), број на претходно примени хемотерапевтски протоколи и хистолошки наод. Анализа на ажурирани податоци после вкупно 200 забележани смртни исходи и средно следење на преживувањето од 22 месеци, покажале дека средно време на вкупно преживување (OS) кај пациенти лекувани со atezolizumab изнесувало 12,6 месеци, а кај оние кои примале docetaxel 9,7 месеци (HR: 0,69, 95% CI: 0,52 – 0,92). ORR изнесувал 15,3% за atezolizumab, наспроти 14,7% за docetaxel, додека средното времетраење на одговорот изнесувало 18,6 месеци кај пациентите лекувани со atezolizumab, наспроти 7,2 месеци кај пациентите лекувани со docetaxel.

Ситно клеточен карцином на бели дробови

IMpower133 (GO30081): Рандомизирана, фаза I/III студија во комбинација со carboplatin и etoposide кај пациенти кои не примиле хемотерапија, имаат напредна фаза на ситно клеточен карцином на бели дробови (SCLC),

Фаза I/III, рандомизирана, мултицентрична, двојно-слепа, плацебо контролирана студија, IMpower133, беше изведена за да ги процени безбедноста и ефикасноста на atezolizumab во комбинација со carboplatin и etoposide кај пациенти кои не примале хемотерапија и имаат напредна фаза на ситно клеточен карцином на бели дробови (ES-SCLC).

Пациентите не биле вклучувани ако имале активна или нетретирана метастаза на ЦНС, историја на автоимуна болеста, примиле жива, атенуирана вакцина во период од 4 недели пред рандомизација, примиле системски имunosупресивен медицински производ во период од 1 недела пред рандомизација. Проценка на туморот се спроведувале на секои 6 недели во првите 48 недели по циклус 1, ден 1, и потоа на секои 9 недели. Кај пациентите кои ги исполнувале утврдените критериуми и кои се согласиле да бидат третирани и по прогресија на болеста, оценките на туморот се спроведувале на секои 6 недели до прекинување на третманот.

Вкупно 403 пациенти биле вклучени и рандомизирани (1:1) да примат еден од третманските режими опишани во табела 14. Рандомизацијата била стратификувана по пол, ECOG перформансен статус и присуство на мозочни метастази.

Табела 14: Интравенски третмански режими (IMpower133)

Третмански режим	Индукција	Одржување
------------------	-----------	-----------

	(четири 21-дневни циклуси)	(21-дневен циклус)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + carboplatin (AUC 5) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	плацебо + carboplatin (AUC 5) ^b + etoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	плацебо

^a Atezolizumab се администрира сè до губење на клиничкиот бенефит, оценето од истражувачот

^b Carboplatin и etoposide биле администрирани до завршување на 4 циклуси, или до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност, што и да се случи прво

^c Etoposide биле администриран на 1., 2., и 3. ден од секој циклус

Демографските и основните карактеристики на болеста од студијската популација биле добро избалансирани помеѓу третманските групи. Средната возраст била 64 години (опсег 26 до 90 години) со 10% од пациентите ≥ 75 годишна возраст. Повеќето пациенти биле машки (65%), бели (80%) и 9% имале метастази на мозок и повеќето пациенти биле активни или поранешнипушачи (97%). Перформансниот статус ECOG бил 0 (35%) или 1 (65%).

За време на примарната анализа, пациентите имаа средно време на преживување од 13,9 месеци. Статистички значајно подобрување во вкупното преживување (OS) е забележано кај atezolizumab во комбинација со carboplatin и etoposide споредено со контролната група (HR од 0,70, 95% CI: 0,54, 0,91; просечен OS од 12,3 месеци наспроти 10,3 месеци). Во истражувачката OS финална анализа со подолго следење (медијана: 22,9 месеци), средниот OS за двете групи беше не променет во однос на примарната прелиминарна анализа на OS. Резултатите за PFS, ORR и DOR од примарната анализа, како и резултатите од истражувачките OS финални анализи се сумирани во Табела 15. Каплан-Меиеровите криви за OS и PFS се прикажани во сликите 14 и 15. Податоците за пациенти со мозочни метастази се премногу ограничени за да се извлечат заклучоци за оваа популација.

Табела 15: Резиме на ефикасноста (IMpower133)

Крајни точки на ефикасноста	Група А (Atezolizumab + carboplatin + etoposide)	Група В (плацебо + carboplatin + etoposide)
Ко-примарни мерки за исход		
OS*	n=201	n=202
Број на смртни случаи (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Стратифициран однос на ризик [†] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
р-вредност	0,015	
12-месечен OS (%)	51,9	39,0
PFS Проценето од истражувач (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Број на настани (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Просечно време на PFS (месеци)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Стратифициран однос на ризик [†] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
р-вредност	0,0170	
6-месечен PFS (%)	30,9	22,4
12-месечен PFS (%)	12,6	5,4
Други мерки за исход		
ORR Проценето од истражувач (RECIST	n=201	n=202

<i>v1.1</i>)**^		
Број на потврдени одговори (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Бр. на комплетен одговор (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Бр. на парцијален одговор (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR проценето од истражувач (RECIST v1.1) ^	n=121	n=130
Медијана во месеци	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = преживување без прогресија; RECIST = Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1.

CI = интервал на доверба; ORR = Објективна стапка на одговор; DOR = Времетраење на одговор;

OS = вкупно преживување

‡ Стратифициран според пол и ECOG перформансен статус

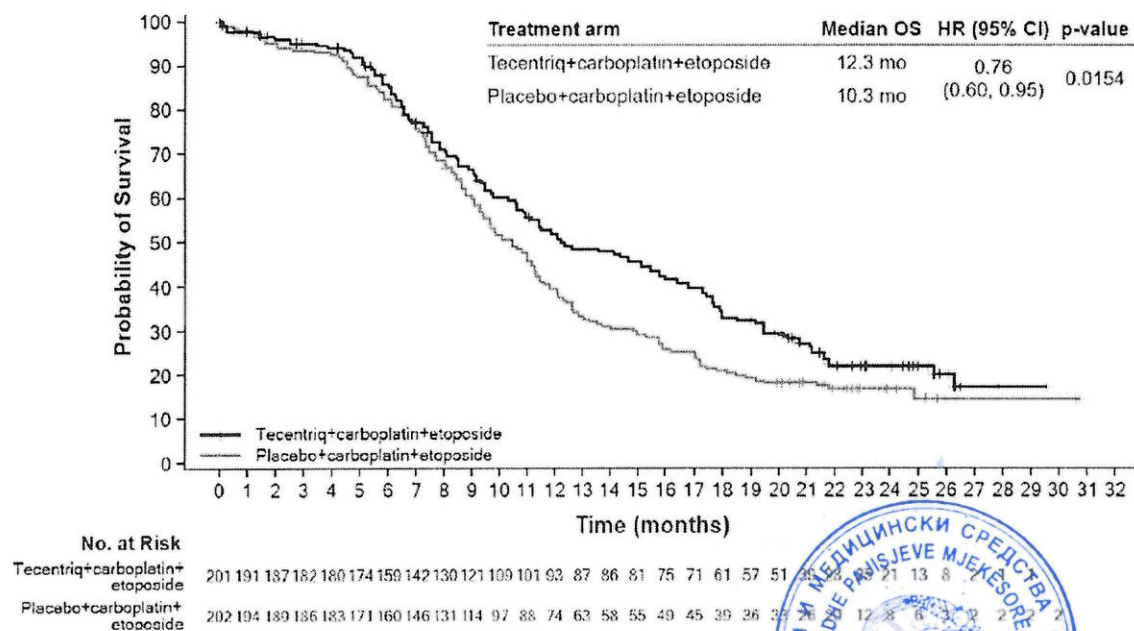
* Истражувачка OS финална анализа со клинички пресек 24 јануари 2019

** PFS, ORR и DOR анализи со клинички пресек 24 април 2018

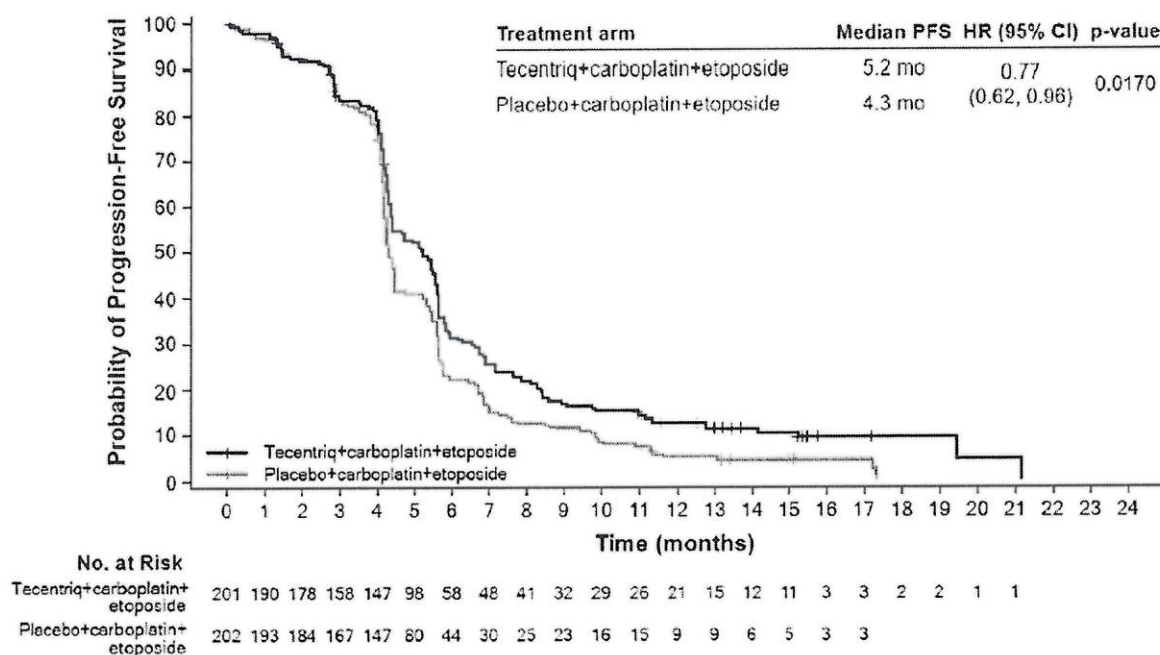
*** Само за описни цели

^ Потврден ORR и DoR се истражувачки крајни точки

Слика 14: Каплан-Мејерова крива за вкупно преживување (IMpower133)



Слика 15: Каплан-Мејерова крива за преживување без прогресија (IMpower133)



Тројно негативен карцином на дојка

IMpassion 130 (WO29522): Рандомизирана, фаза III студија кај локално напреднат или метастатски TNBC кај пациенти кои претходно не биле третирани за метастатска болест

Фаза III, двојно слепа, во две гранки, мултицентрична, интернационална, рандомизирана, плацебо-контролирана студија, IMpassion 130, беше изведена за да ја процени ефикасноста и безбедноста на atezolizumab во комбинација со nab-paclitaxel, кај пациенти со нересектабилен локално напреднат или метастатски TNBC кои претходно не примиле хемотерапија за метастатска болест. Пациентите морало да бидат прифатливи за монотерапија со taxane (т.е. отсуство на брза клиничка прогресија, живото-загрозувачки висцерални метастази, или потребата за брзи интервенции за контрола на симптоми и/или на самата болест) и биле исклучени ако примиле претходна хемотерапија во неoadјувантни или адјувантни услови во период од последните 12 месеци, имале историја на автоимуна болеста; примиле жива, атенуирана вакцина во период од 4 недели пред рандомизација, примиле системски имуностимулаторен агенс за време од 4 недели или примиле системски имunosупресивни медицински производи за време од 2 недели пред рандомизација; нестретирани, симптоматски или метастази на мозок зависни од симптоматски третман или кортикостероиден третман. Проценка на туморот била правена на секои 8 недели (± 1 недела) во период од првите 12 месеци после првиот ден од првиот циклус, и потоа на секои 12 недели (± 1 недела).

Вкупно 902 пациенти биле вклучени и стратифицирани според присуството на метастази на црниот дроб, претходен третман со taxane и според нивото на PD-L1 експресија на тумор-инфилтрирачки имуни клетки (IC) (обојување на PD-L1 $<1\%$ од тумор-

инфилтрирачки имуни клетки присутни во туморската површина [IC] наспроти $\geq 1\%$ од туморската површина), проценето со употреба на антителото на VENTANA PD-L1 клон (SP142).

Пациентите биле рандомизирани да примат atezolizumab 840 mg или плацебо со интравенска инфузија на 1. ден и 15. ден од секој 28-дневен циклус, плус nab-paclitaxel (100 mg/m^2) администриран преку интравенска инфузија на 1., 8. и 15. ден од секој 28-дневен циклус. Пациентите примале третман до радиографска прогресија на болеста според RECIST v1.1 критериумот или до неприфатлива токсичност. Лекувањето со atezolizumab може да продолжи кога nab-paclitaxel е прекинат поради неприфатлива токсичност. Средниот број на циклусите на третманот биле 7 за atezolizumab и 6 за nab-paclitaxel во секоја третманска група.

Демографските и основните карактеристики на болеста во студиската популација беа добро избалансирани помеѓу третманските групи. Повеќето пациенти биле жени (99,6%), 67,5% биле бели и 17,8% Азијки. Средната возраст била 55 години (опсег: 20-86). Основниот статус на ECOG беше 0 (58,4%) или 1 (41,3%). Генерално, 41% од вклучените пациенти имале PD-L1 експресија $\geq 1\%$, 27% имале метастази на црниот дроб и 7% на почетокот имале асимптоматски мозочни метастази. Околу половина од пациентите добиле taxane (51%) или anthracycline (54%) во (нео) адјувантни услови. Демографските карактеристики и основните карактеристики на туморската болест при вклучување кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ генерално беа репрезентативни за пошироката студијска популација.

Ко-примарните крајни цели за ефикасност вклучуваат преживување без прогресија (PFS) во кое се испитува популацијата наменета за лекување (ITT) и кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq 1\%$ според RECIST v1.1, како и вкупно преживување (OS) кај ITT популацијата и кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$. Секундарните крајни цели за ефикасност вклучуваат стапка на објективен одговор (ORR) и времетраење на одговор (DOR) по RECIST v1.1 критериумот.

PFS, ORR и DOR резултатите од IMpassion130 кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ за време на конечната анализа за PFS со средно преживување после 13 месеци се сумирани во Табела 8 со Каплан-Меировите криви за PFS на слика 6. Пациентите со експресија на PD-L1 $<1\%$ не покажаа подобрена PFS кога atezolizumab е додаден на nab-paclitaxel (HR од 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Финалната OS анализа беше спроведена кај пациенти со експресија на PD-L1 $\geq 1\%$ со средно следење од 19,2 месеци, резултатите на OS се прикажани во Табела 16 и Каплан-Меировите криви на Слика 17. Пациентите со експресија на PD-L1 $<1\%$ не покажаа подобрен OS кога беше додаден atezolizumab кон nab-paclitaxel (HR од 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

Анализите на експлораторната подгрупа беа изведени кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$, испитувајќи претходна (нео) адјувантна терапија, BRCA1/2 мутација и асимптоматски мозочни метастази на почетокот.

Кај пациенти кои примале претходно (нео)адјувантна терапија (n = 242), соодносот на ризик за примарно (финално) PFS бил 0,79 и 0,77 за финалното OS, додека кај пациенти кои не примале претходно (нео)адјувантна терапија (n = 127), соодносот на ризик за примарното (финално) PFS беше 0,44 и 0,54 за финалното OS.

Во студијата IMpassion130, од 614 тестирани пациенти, 89 (15%) имале патогени BRCA1/2 мутации. Од подгрупата со PD-L1+/BRCA1/2 мутации, 19 пациенти примиле atezolizumab и nab-paclitaxel и 26 пациенти примиле плацебо плус nab-paclitaxel. Врз основа на истражувачката анализа и имајќи го предвид малиот број на пациенти во примерокот, присуството на BRCA1/2 мутацијата се чини дека не влијае на на PFS на клиничкиот бенефит на atezolizumab и nab-paclitaxel.

Немаше докази за ефикасност кај пациенти со асимптоматски мозочни метастази при вклучување во студија, иако бројот на третирани пациенти беше мал; средниот PFS бил 2,2 месеци кај atezolizumab плус nab-paclitaxel (n = 15) во споредба со 5,6 месеци кај плацебо плус nab-paclitaxel (n = 11) (HR 1,40; 95% CI 0,57, 3,44).

Табела 16 – Резиме на ефикасноста кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ (Impassion130)

Главни цели за ефикасност	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
<i>Примарни цели за ефикасност</i>	n=185	n=184
PFS според проценка на истражувач (RECIST v1.1) – Примарна анализа³		
Број на настани (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Средно времетраење на PFS (месеци)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Стратифициран однос на ризик $\ddagger$ (95% CI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-вредност	<0,0001	
12 месечен PFS (%)	29,1	16,4
PFS според проценка на истражувач (RECIST v1.1) – Ажурирана експлораторна анализа⁴		
Број на настани (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Средно времетраење на PFS (месеци)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Стратифициран однос на ризик $\ddagger$ (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	
p-вредност	<0,0001	
12 месечен PFS (%)	30,2	17,3
Вкупно преживување (OS)^{1,2,4}		
Број на смртни случаи (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Средно време до појава на настан (месеци)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,3)	(13,6; 20,3)
Стратифициран однос на ризик $\ddagger$ (95% CI)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Секундарни и експлораторни цели</i>		

Стапка на објективен одговор (ORR) според проценка на истражувач (RECIST v1.1)³	n=185	n=183
Број на испитаници (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Број на целосен одговор (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Број на делумен одговор (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Број на стабилна болест	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Времетраење на одговор (DOR) според проценка на истражувач³	n=109	n=78
Просек во месеци	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹. Според стратифициран log-rank тест.

². OS споредба помеѓу третманските групи кај пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ формално не била тестирана, како што е наведено во пре-специфицираната анализна хиерархија.

³. Финалната анализа за PFS, ORR, DOR и првата прелиминарна анализа за OS е направена во време на клиничкото заклучување на податоци на 17 април 2018 година

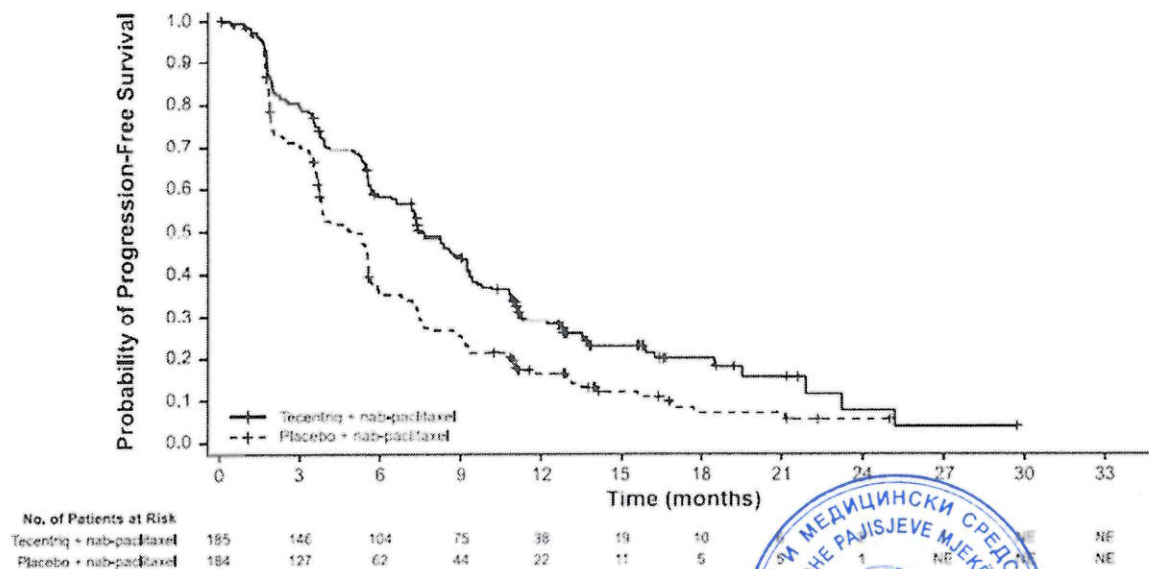
⁴. експлораторна PFS анализа во време на клиничкото заклучување на податоци на 2 јануари 2019 година

⁵. За финалната анализа на OS за време на клиничко заклучување 14 Април 2020

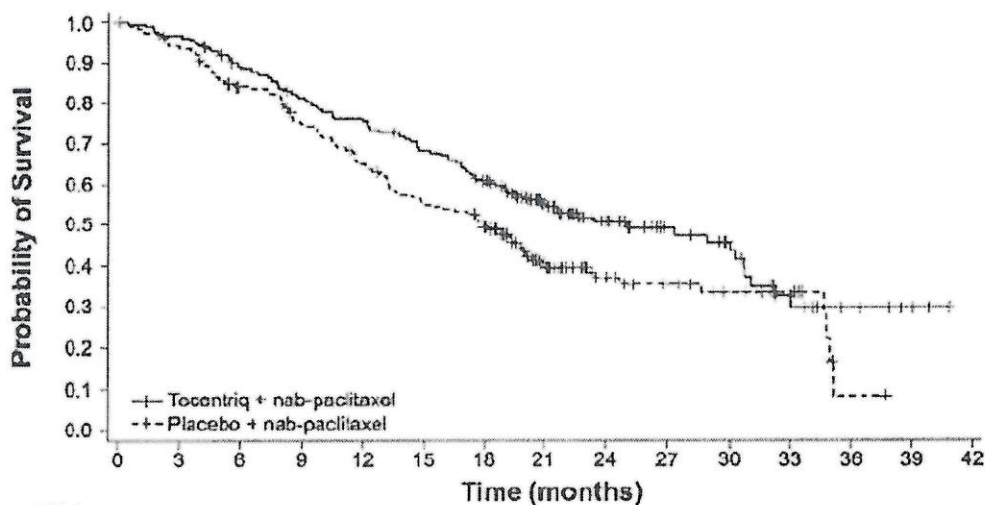
[†] Стратифицирано според присуство на метастази во црниот дроб, и според претходен третман со taxane.

PFS=преживување без прогресија на болест; RECIST=Критериум за оценка на одговор кај солиден тумор v1.1.; CI=интервал на доверба; ORR=стапка на објективен одговор; DOR=времетраење на одговор; OS=вкупно преживување, НП=не може да се процени

Слика 16: Каплан – Меиерова крива за преживување без прогресија на пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ (Impassion130)



Слика 17: Каплан – Меиерова крива за вкупно преживување на пациенти со PD-L1 експресија $\geq 1\%$ (Impassion130)



No. of Patients at Risk																	
Tocentriq + nab-paclitaxel	185	177	160	145	135	121	106	89	43	28	21	10	6	3	NE		
Placebo + nab-paclitaxel	184	170	147	129	111	93	81	47	26	20	15	10	1	NE	NE		

Времето на влошување (континуиран пад ≥ 10 -точки од почетната вредност) на параметарот кој го отсликува општиот здравствен статус/HEOR-health related quality of life/ според оценка на пациентот, измерен според EORTC QLQ-C30 критериумите беше сличен во секоја од тераписките групи што укажува дека сите пациенти го одржале нивното појдовно ниво на HRQoL за споредливо времетраење.

Хепатоцелуларен карцином

IMbrave150 (YO40245): Рандомизирана студија, фаза III кај пациенти со неоперабилен HCC кои претходно не примале системска терапија, во комбинација со bevacizumab

Фаза III, рандомизирана, мулти-центрична, интернационална, отворена студија, IMbrave150, била изведена со цел да ги евалуира ефикасноста и безбедноста на atezolizumab во комбинација со bevacizumab, кај пациенти со локално напреднат или метастатски и/или неоперабилен HCC, кои претходно не примале системски третман. Вкупно 501 биле рандомизирани (2:1) да примаат или atezolizumab (1,200 mg) и 15 mg/kg bevacizumab секои 3 недели администриран со интравенска инфузија, или sorafenib 400 mg перорално, двапати на ден. Рандомизацијата била стратифицирана по географски регион, макроваскуларна инвазија и/или екстрахепатално ширење, почетни вредности на α -fetoprotein (AFP) и ECOG статус. Пациентите во двете испитувачки групи примале терапија до губиток на клинички беневит, или до појава на неприфатлива токсичност. Пациентите можеле да го дисконтинуираат или atezolizumab или bevacizumab (н.п зависно од несаканите дејства) и да продолжат со единечна терапија до губиток на клиничкиот беневит или појава на неприфатлива токсичност поврзана со единечната терапија

Во студијата биле вклучени возрасни лица чие заболување не било погодно за или прогредирало по хируршка интервенција и/или локо-регионална терапија, со Child-Pugh



А, ECOG 0/1, и кои претходно не примале системска терапија. Крварење (вклучително и со фатален исход) е познато несакано дејство со bevacizumab и гастроинтестиналното крварење од горниот дел на дигестивниот тракт е честа и животозагрозувачка компликација кај пациенти со НСС. Затоа, пациентите биле евалуирани за присуство на варикозитети во интервал од 6 месеци пред вклучување на терапијата, и биле исклучувани доколку имало варикозитетни крварења во интервал од 6 месеци пред вклучување на терапијата, нетретирани или некомплетно третирани варикозитети со крварење или со висок ризик од крварење. Кај пациенти со активен хепатитис В, предуслов било HBV DNA да е со вредност < 500 IU/mL во текот на 28 дена пред иницијација на третманот, и да се на стандардна анти-HBV терапија минимум 14 дена пред започнувањето со студијата и за времетраењето на студијата.

Пациентите исто така биле исклучени доколку имале умерен или тежок асцит; историја на хепатална енцефалопатија; познат фиброламеларен НСС; саркоматиоден НСС, мешан холангиокарцином и НСС; активна ко-инфекција со HBV и HCV; историја на автоимуни заболувања; администрација на живи, атеуирани вакцини во тек на 4 недели пред рандомизацијата; администрација на системски имуностимулаторни агенти во тек на 4 недели или системски имуносупресивни медицински производи во тек на 2 недели пред рандомизацијата; нетретирани или кортикостероидно-зависни метастази на мозокот. Процена на туморот била изведувана на секои 6 недели во текот на првите 54 недели по 1. ден од 1. циклус, и потоа на секои 9 недели.

Демографските карактеристики и почетните карактеристики на болеста на студиската популација биле добро избалансирани помеѓу терапевтските групи. Средната возраст била 65 години (опсег: 26 до 88 години) и 83% биле мажи. Главнината на пациенти биле со азиско потекло (57%) и белци (35%). 40% биле од Азија (исклучувајќи ја и Јапонија), додека 60% биле од остатокот на светот. Приближно 75% од пациентите биле со макроваскуларна инвазија и/или екстрахепатално ширење и 37% имале почетни вредности AFP ≥ 400 ng/mL. Почетниот ECOG статус бил 0 (62%) или 1 (38%). Примарниот ризик фактор за појава на НСС биле хепатитис В вирусна инфекција кај 48% од пациентите, хепатитис С вирусна инфекција кај 22% од пациентите, и не-вирусно поврзана болест имало кај 31% од пациентите. НСС бил категоризиран како Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) степен С кај 82% од пациентите, степен В кај 16% од пациентите, и степен А кај 3% од пациентите.

Ко-примарните крајни цели за ефикасност биле OS и IRF проценето PFS согласно со RECIST v1.1. Во времето на примарна анализа, пациентите имале просечно време на следење за утврдување на преживување од 8.6 месеци. Податоците укажуваат на статистички значајно подобрување на вкупното преживување (OS) и време до прогресија (PFS) како проценето од страна на IRF според RECIST v1.1 со atezolizumab + bevacizumab

споредено со sorafenib. Статистички значајно подобрување било исто така забележано кај потврдената објективна стапка на одговор (ORR) од страна на IRF според RECIST v1.1 и за НСС модифициран RECIST (mRECIST). Клучните резултати на ефикасност од примарната анализа се сумирани во табела 17.

Дескриптивна ажурирана анализа на ефикасност била изведена со просечно следење на пациентите од 15.6 месеци. Средното OS било 19.2 месеци (95% CI: 17.0, 23.7) кај atezolizumab + bevacizumab групата наспроти 13.4 месеци (95% CI: 11.4, 16.9) кај sorafenib групата со HR од 0.66 (95% CI: 0.52, 0.85). Средното PFS проценето од страна на IRF според RECIST v1.1 била 6.9 месеци (95% CI: 5.8, 8.6) кај atezolizumab + bevacizumab групата наспроти 4.3 месеци (95% CI: 4.0, 5.6) кај sorafenib групата со HR од 0.65 (95% CI: 0.53, 0.81).

ORR проценето од страна на IRF според RECIST v1.1 било 29.8% (95% CI: 24.8, 35.0) кај atezolizumab + bevacizumab групата и 11.3% (95% CI: 6.9, 17.3) кај sorafenib групата. Средното времетраење на одговор (DOR) проценето од страна на IRF според RECIST v1.1 кај потврдените пациенти со одговор бил 18.1 месеци (95% CI: 14.6, NE) кај atezolizumab + bevacizumab групата споредено со 14.9 месеци (95% CI: 4.9, 17.0) кај sorafenib групата.

Kaplan-Meier крива за OS (ажурирана анализа) и PFS (примарна анализа) се претставени во слика 18 и 19, соодветно.

Табела 17: Резиме на ефикасноста (IMbrave150 Примарна анализа)

Крајни точки на ефикасноста	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
OS	n=336	n=165
Број на смртни случаи (%)	96 (28.6%)	65 (39.4%)
Просечно време до појава на настани (месеци)	NE	13.2
95% CI	(NE, NE)	(10.4, NE)
Стратифициран однос на ризик (95% CI)	0.58 (0.42, 0.79)	
p-вредност ¹	0.0006	
6-month OS (%)	84.8%	72.3%
PFS Проценето од истражувач, RECIST 1.1	n=336	n=165



Број на настани (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
Просечно време на PFS (месеци)	6.8	4.3
95% CI	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
Стратифициран однос на ризик [‡] (95% CI)	0.59 (0.47, 0.76)	
р-вредност ¹	<0.0001	
6-месечен PFS	54.5%	37.2%
ORR Проценето од истражувач, RECIST 1.1		
	n=326	n=159
Број на потврдени одговори (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% CI	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
р-вредност ²	<0.0001	
Бр. на комплетен одговори (%)	18 (5.5%)	0
Бр. на парцијален одговори (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Бр. на стабилна болест (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
DOR проценето од истражувач, RECIST 1.1		
	n=89	n=19
Медијана во месеци	NE	6.3
95% CI	(NE, NE)	(4.7, NE)
Опсег (месеци)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
ORR Проценето од истражувач, HCC mRECIST		
	n=325	n=158
Број на потврдени одговори (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% CI	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
р-вредност ²	<0.0001	
Бр. на комплетен одговори (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Бр. на парцијален одговори (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Бр. на стабилна болест (%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
DOR проценето од истражувач, HCC mRECIST		
	n=108	n=21
Медијана во месеци	NE	6.3
95% CI	(NE, NE)	(4.9, NE)
Опсег (месеци)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)

[‡] Стратифицирана по географски регион (Азија без Јапонија наспроти остатокот од светот), макроваскуларна инвазија и/или екстрахепатално ширење (присуство наспроти отсуство), и почетна вредност на AFP (<400 vs. ≥400 ng/mL)

1. Базирано на двостран стратифициран log-rank тест

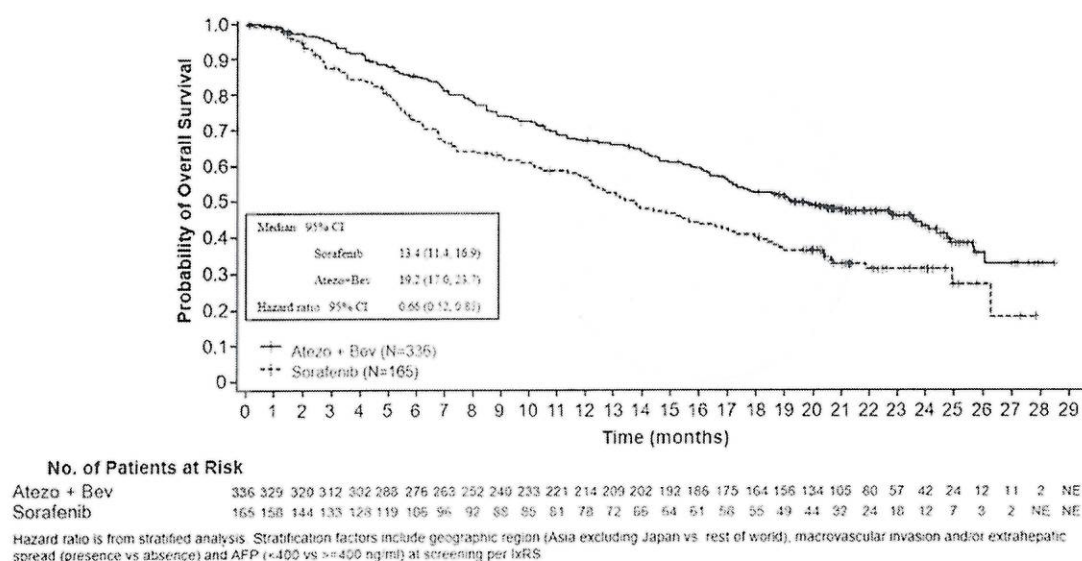
2. Номинална p-вредност базирана на двостран Cochran-Mantel-Haenszel тест

+ Означува цензурирана вредност

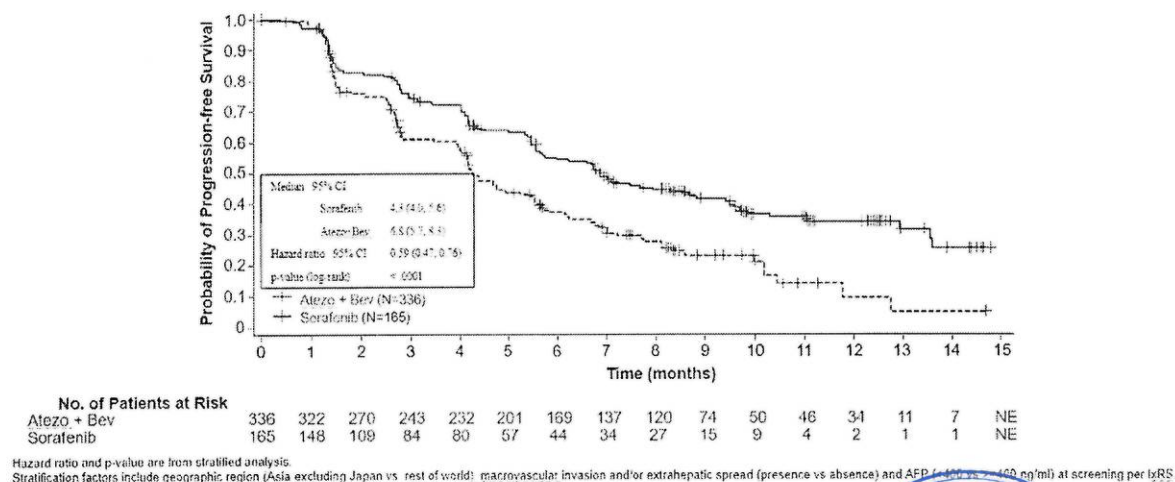
PFS= преживување без прогресија; RECIST= Критериум за оценка на одговор кај солидни тумори v1.1.; HCC mRECIST = Модифицирана RECIST процена за хепатоцелуларен карцином ; CI= интервал на доверба; ORR= Објективна стапка на одговор; DOR= Времетраење на одговор; OS= вкупно преживување; NE=не е проценето



Слика 18: Kaplan-Meier крива за OS во ITT популацијата (IMbrave150 Ажурирана Анализа)



Слика 19: Kaplan-Meier крива за IRF-PFS според RECIST v1.1 кај ITT популацијата (IMbrave150 Примарна Анализа)



Ефикасност кај повозрасни

Не се забележани разлики во ефикасноста помеѓу пациентите на возраст ≥ 65 години и помлади пациенти кои примаат монотерапија со atezolizumab. Во студијата IMpower150,



возраста ≥ 65 била асоцирана со намален ефект на atezolizumab кај пациенти кои примаат atezolizumab во комбинација со carboplatin и paclitaxel.

Во студиите IMpower150, IMpower133 и IMpower 110, податоците за пациентите ≥ 75 години се премногу ограничени за да се извлечат заклучоци за ова популација.

Педијатриска популација

На педијатриските пациенти (<18 години, $n=69$) и на млади возрасни пациенти (18-30 години, $n=18$) со релапсен и прогресивен солиден тумор како и оние со Хочкинов и не-Хочкинов лимфом беше изведена рана фаза, мултицентрична, отворена стдија за да ја процени безбедоста и фармакокинетиката на atezolizumab. Пациентите биле лекувани интравенски со 15 mg/kg atezolizumab на секои 3 недели (видете дел 5.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Експозицијата на atezolizumab се зголемувала пропорционално на дозата во интервал од 1 mg/kgTT до 20 mg/kgTT, вклучувајќи фиксна доза од 1.200 mg секои 3 недели. Популациската анализа која опфатила 472 пациенти ја опишала фармакокинетиката на atezolizumab во интервал на доза од 1 до 20 mg/kgTT со линеарен модел на диспозиција со два компартмани и елиминација од прв ред. Фармакокинетските карактеристики на atezolizumab интравенски 840 mg администрирани на секои 2 недели, 1200 mg администрирани на секои 3 недели, and 1680 mg администрирани на секои 4 недели се исти; Се очекува да се постигне тотално изложување со овие 3 режими на дозирање. Популациската фармакокинетска анализа укажува на тоа дека состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува после 6-9 недели на повеќекратно дозирање. Системската акумулација во подрачјето под кривата, максималната концентрација и најниската концентрација се зголемиле за 1,91, 1,46 односно 2,75 пати, соодветно.

Апсорпција

Atezolizumab се употребува во облик на интравенска инфузија. Не се спроведени студии за други патишта на администрација.

Дистрибуција

Популациската фармакокинетска анализа укажува на тоа дека кај типичен пациент, волуменот на дистрибуција во средниот компартмант изнесува 3,28 L, а волумен во состојба на динамичка рамнотежа 6,91 L.

Биотрансформација

Не се спроведени директни студии за метаболизмот на atezolizumab. Антителата од организмот се отстрануваат пред сè со катаболизам.

Елиминација



Популациската фармакокинетска анализа укажува на тоа дека клиренсот на atezolizumab изнесува 0,200 l/ден, а типично терминално полувреме на елиминација е 27 денови.

Посебна популација

Според популациска фармакокинетска анализа и анализа на податоци за одговор на експозиција, возраст (21-89 години), регион, етничка припадност, оштетена функција на бубрези, благо оштетена функција на црниот дроб, ниво на експресија на PD-L1 и функционален ECOG статус немаат влијание на фармакокинетиката на atezolizumab. Телесната тежина, полот, позитивниот наод на антитела на лек (ADA), вредноста на албумин и туморското оптеретување имаат статистички значаен, но не и клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на atezolizumab. Не се препорачува прилагодување на дозата.

Повозрасни

Не се спроведени специфични студии за atezolizumab кај постари пациенти. Ефектот на возраста врз фармакокинетиката на atezolizumab се проценувал во популациска фармакокинетска анализа. Според податоците за пациенти на возраст од 21 до 89 години (n=472), чиј просек на возраст изнесува 62 години, возраста не е утврдена како значајна коваријанта која влијае врз фармакокинетиката на atezolizumab. Не е забележана клинички значајна разлика во фармакокинетиката на atezolizumab помеѓу пациенти на возраст од < 65 години (n=274), пациенти на возраст од 65-75 години (n=152) ниту пациенти на возраст > 75 години (n=46) (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Фармакокинетските резултати од една отворена студија во рана фаза, мултицентрична, со група која беше изведена на педијатриски (<18 години, n=69) и млади возрасни пациенти (18-30 годишна возраст, n=18), покажале дека клиренсот и волуменот на дистрибуција на atezolizumab е споредлив помеѓу педијатриските пациенти кои примаат 15 mg/kgTT и млади возрасни пациенти кои примаат 1,200 mg atezolizumab на секои 3 недели кога дозата се нормализира според телесната тежина, со помал тренд на изложеност кај педијатриските пациенти бидејќи имаат помала телесна тежина. Овие разлики не биле поврзани со намалување на концентрацијата на atezolizumab под терапевтска таргет изложеност. Ограничени се податоците за деца <2 годишна возраст, поради што не може да се направи финален заклучок.

Оштетена функција на бубрези

Не се спроведени специфични студии за atezolizumab кај пациенти со оштетена бубрежна функција. Во популациската фармакокинетска анализа не се пронајдени клинички значајни разлики во клиренсот на atezolizumab кај пациенти со блага (проценета брзина на гломеруларна филтрација (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m², n=208) или умерено оштетена функција на бубрезите (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², n=116) во однос на пациенти со нормална бубрежна функција (eGFR поголемо или еднакво на 90 ml/min/1,73 m², n=140). Само неколку пациенти имале тешко оштетување на бубрезите (eGFR 15-19 ml/min/1,73

m², n=8) (видете дел 4.2). Ефектот на тешката оштетена функција на бубрезите врз фармакокинетиката на atezolizumab не е познат.

Оштетена функција на црниот дроб

Не се спроведени специфични студии за atezolizumab кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб. Во популациска фармакокинетска анализа не се пронајдени клинички значајни разлики во клиренсот на atezolizumab помеѓу пациенти со благо оштетување на функцијата на црниот дроб (билирубин $\leq$ ГГН и AST $>$ ГГН или билирубин $> 1,0 - 1,5$ x ГГН и било која вредност на AST)) или умерено хепатално нарушување (билирубин $> 1,5$ до 3x ГГН и било која вредност на AST) во споредба со пациенти со нормална хепатална функција (билирубин $<$ ГГН и AST $<$ ГГН). Нема достапни податоци за пациенти со тешко оштетена функција на црниот дроб (билирубин > 3 x ГГН и било која вредност на AST). Оштетувањето на функцијата на црниот дроб се дефинирала според критериумот за проценка на дисфункција на црниот дроб според националниот институт за канцер (англиски National cancer institute, Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) NCI) (видете дел 4.2). Ефектот на тешко оштетената функција на црниот дроб билирубин > 3 x ГГН и било која вредност на AST) врз фармакокинетиката на atezolizumab не е познат.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Канцерогеност

Не се спроведени студии со кои би се утврдил канцерогениот потенцијал на atezolizumab.

Мутагеност

Не се спроведени студии со кои би се утврдил мутагениот потенцијал на atezolizumab. Меѓутоа, не се очекува моноклоналните антитела да направат промени во ДНК или хромозомите.

Плодност

Не се спроведени студии на ефект врз плодноста на atezolizumab, меѓутоа, студиите на хронична токсичност вклучувале проценка на машки и женски репродуктивни органи на макаки (cynomolgus) мајмуни. Употребата на atezolizumab еднаш неделно кај женките на мајмунот, во дози со кои е постигнат проценет AUC приближно 6 пати поголем од оној кој се постигнува кај пациенти лекувани со препорачана доза, предизвикал нередовни менструациски циклуси и изостанување на формирање на нови жолти тела во јајниците, но тие ефекти биле реверзибилни. Немало ефекти врз репродуктивните органи на мажјаците.

Тератогеност

Не се спроведени студии за репродуктивни или тератогени ефекти на atezolizumab врз животни. Студиите врз животни покажале дека инхибиција на патот PD-L1/PD-1 може да



доведе до имунолошки предизвикано отфрлање на плодот во развој и така да доведе до смрт на плодот. Употребата на atezolizumab би можела да наштети на плодот, вклучувајќи смрт на зачеток/плод.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Л-хистидин

Глацијална оцетна киселина

Сахароза

Полисорбат 20

Вода за инјекција

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови, освен со оние наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на траење

Неотворена вијала

3 години

Разреден раствор

Докажана е хемиска и физичка стабилност за период од најмногу 24 часа на температура од 2°C - 8°C или во тек на 24 часа на $\leq 30^{\circ}\text{C}$ од моментот на подготовка.

Од микробиолошки аспект, подготвениот раствор за инфузија треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времетраењето и условите за чување до употреба на лекот се одговорност на корисникот и нормално не би требало да трае подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C или 8 часа на собна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$)

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Вијалата да се чува во надворешно пакување заради заштита од светлина.

За условите за чување после разредување видете во делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето



Стаклена вијала (стакло тип 1) со бутилен гумен затворувач, со сиво пластично капаче кое содржи 14 ml или 20 ml концентрат раствор за инфузија.

Пакување од една вијала.

6.6 Упатство за употреба и ракување

Tecentriq не содржи антимикробни конзерванси или бактериостатски агенси и треба да го подготви здравствен работник со употреба на асептична техника за да се осигура дека стерилноста на подготвениот раствор. Користете стерилна игла и шприц за припрема на Tecentriq.

Асептична подготовка, ракување и чување:

При подготовка на инфузијата мора да се обезбеди асептично ракување. Подготовката треба да биде:

- Изведена под асептични услови од страна на обучен персонал во согласност со правилата на добра лабораториска пракса особено со внимание на асептичната подготовка на парентерални продукти.
- Подготвена во просторија со ламинарен проток или биолошки безбеден кабинет користејќи стандардна претпазливост при безбедна употреба на интравенски агенси.
- Проследено со соодветно чување на подготвениот раствор за интравенска инфузија за да се осигура одржување на асептичните услови.

Да не се протресува.

Упатство за разредување

За препорачаната доза од 840 mg: четиринаесет ml Tecentriq концентрат се извлекуваат од вијалата и се дилуираат во PVC, полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропиленски (PP) инфузиски кеси кои содржат 9mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање.

За препорачаната доза од 1200 ml потребно е да се извлечат 20 ml концентрат од лекот Tecentriq од вијалата и да се разреди со вбригување во PVC, полиетиленска (PE) или полифенска инфузиска вреќа која содржи раствор на натриум хлорид за инјектирање од 9 mg/ml (0,9%).

За препорачаната доза од 1680 mg: дваесет и осум ml Tecentriq концентрат се извлекуваат од две вијали на Tecentriq 840mg и се дилуираат во PVC, полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропиленски (PP) инфузиски кеси кои содржат 9mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање.

По растворувањето, финалната концентрација на растворот треба да биде помеѓу 3.2 и 16.8 mg/mL

Вреќата треба нежно да се преврти за растворот да се промеша, а да се избегне појава на пена. Инфузијата треба да се употреби веднаш после подготовка (видете дел 6.3).



Лековите за парентерална употреба треба пред употреба визуелно да се прегледаат за да се утврди дали содржат честици и дали промениле боја. Растворот не смее да се употреби ако се присутни видливи честици или промена на боја.

Не е забележана инкопатибилност помеѓу лекот Tecentriq и интравенските вреќи чии површини кои доаѓаат во контакт со лекови се изработени од поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) или полиолефин (PO). Освен тоа, не се забележани инкопатибилности со вградени (in-line) филтрациски мембрани изградени од полиетерсулфон или полисулфон ниту инфузиски сетови и други инфузиски помагала изработени од PVC, PE, полибутатиен или полиетеруретан. Употреба на вградени филтрациски мембрани не е обврзувачка.

Не ко-администрирајте други лекови преку иста инфузиска линија.

Отстранување

Отстранување на лекот Tecentriq во околината треба да се сведе во најмала можна мерка. Неупотребениот лек или отпадниот материјал потребно е да се отстранат во согласност со националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр 13, тел 02 3103 500

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Tecentriq 840 mg, 11-1961/1 од 20/02/2020

Tecentriq 1200 mg 11-3427/2 од 13.07.2018

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНО ОДОБРЕНИЕ

13.07.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2022

