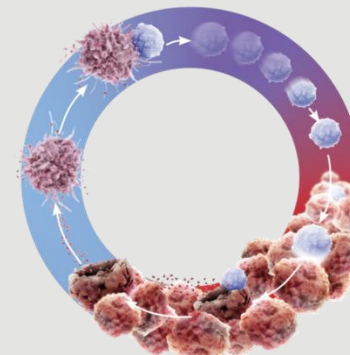


Atezolizumab

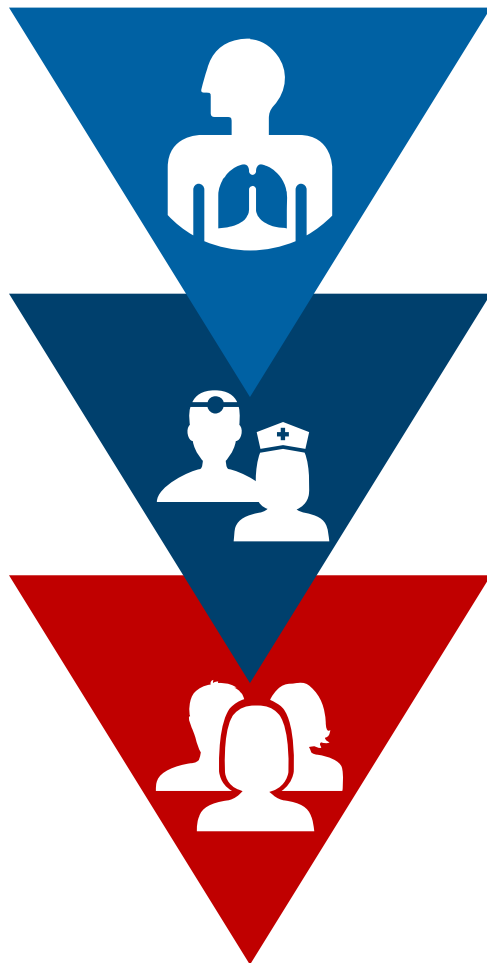
Praktický průvodce nejčastějšími imunitně podmíněnými nežádoucími účinky



CIT Akademie

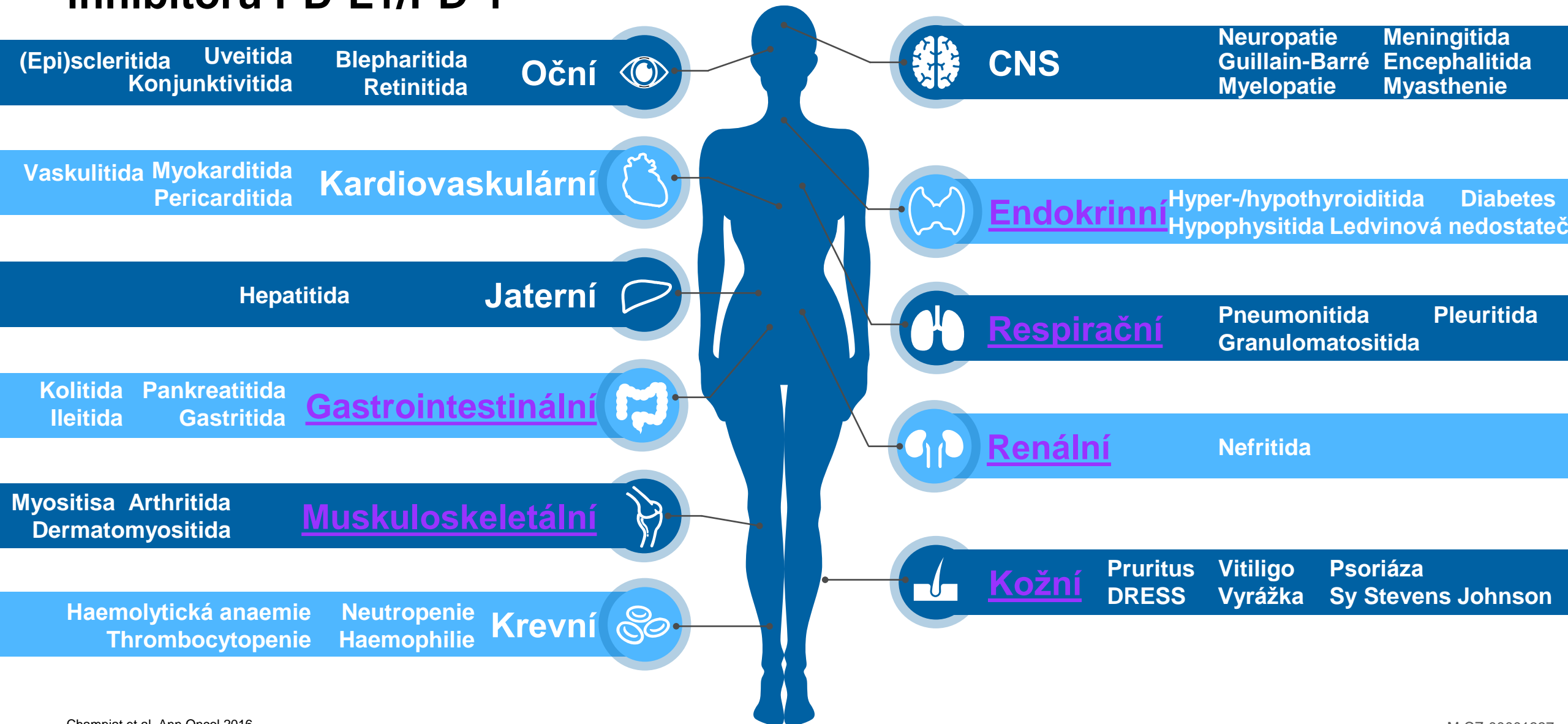
Společně měníme budoucnost
protinádorové imunoterapie

Zvládnutí imunitně podmíněných nežádoucích účinků (IRAE)



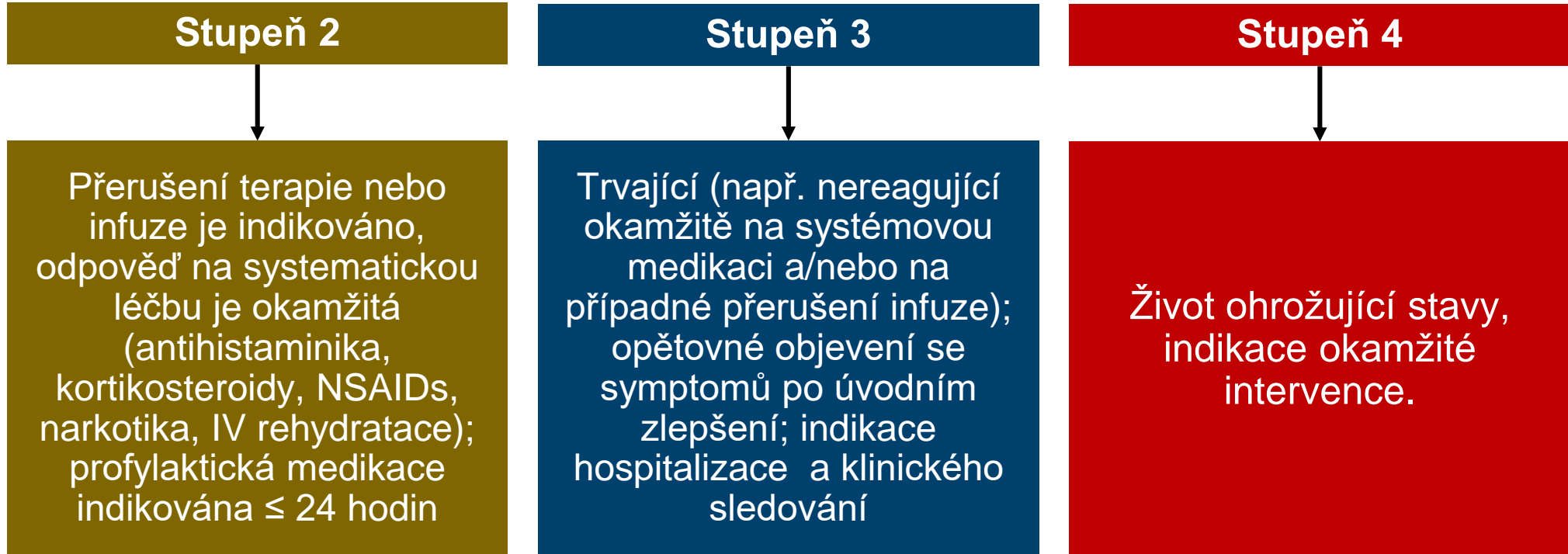
- **Vzdělání zdravotníků a pacientů o irae je klíčové pro jejich rozpoznání a zvládnutí**
- **IRAE jsou obecně dobře zvládnutelné pomocí imunosupresiv a patřičného monitorování**
- **Včasná a adekvátní intervence je kritická pro předcházení irae**

Spektrum imunitně podmíněných nežádoucích účinků inhibitorů PD-L1/PD-1

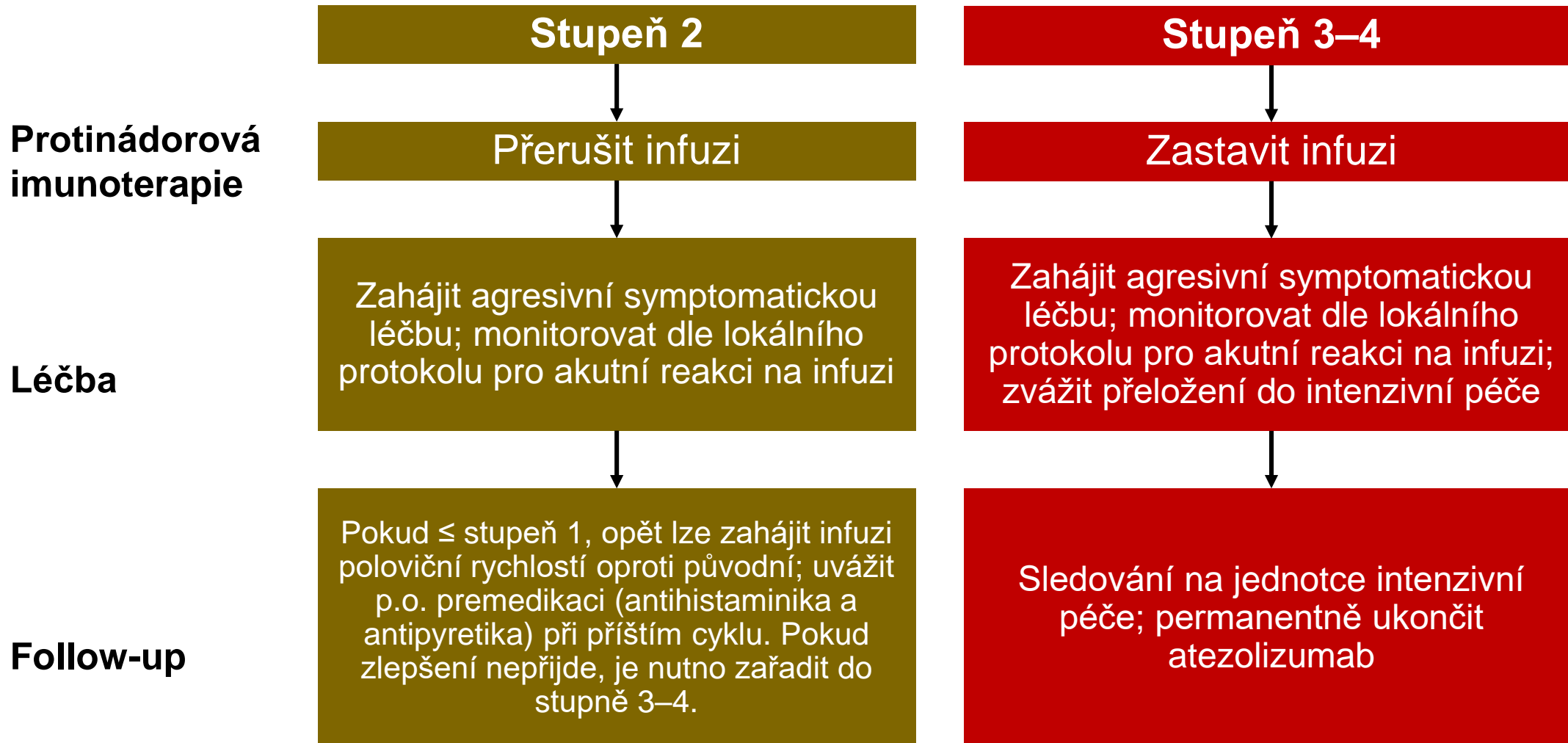


Imunitně podmíněné reakce spojené s infuzí: Klasifikace

Definice

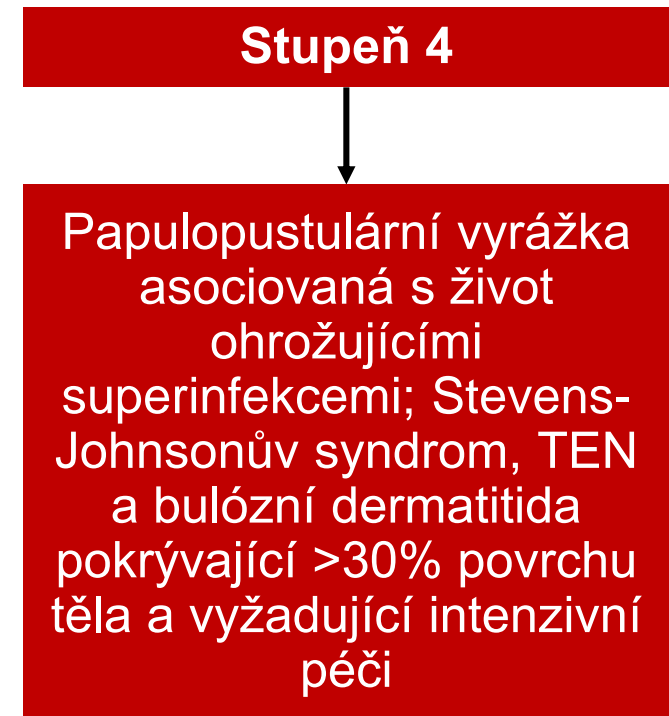
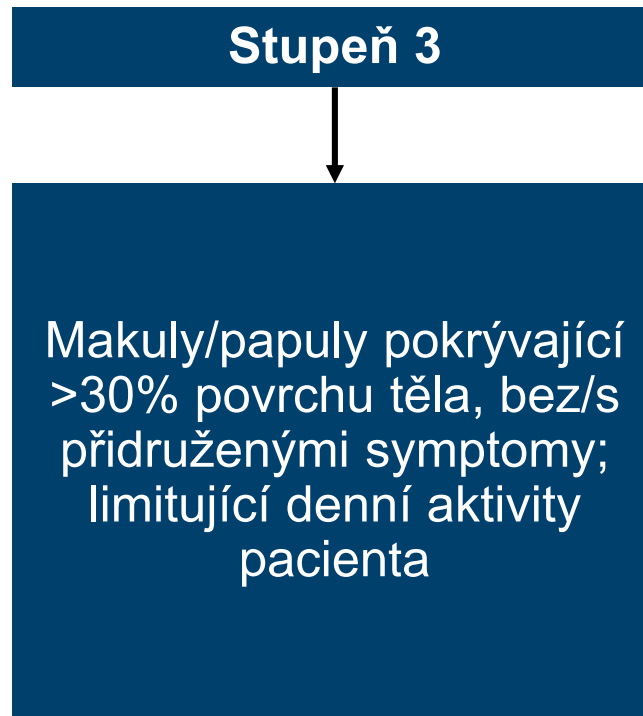
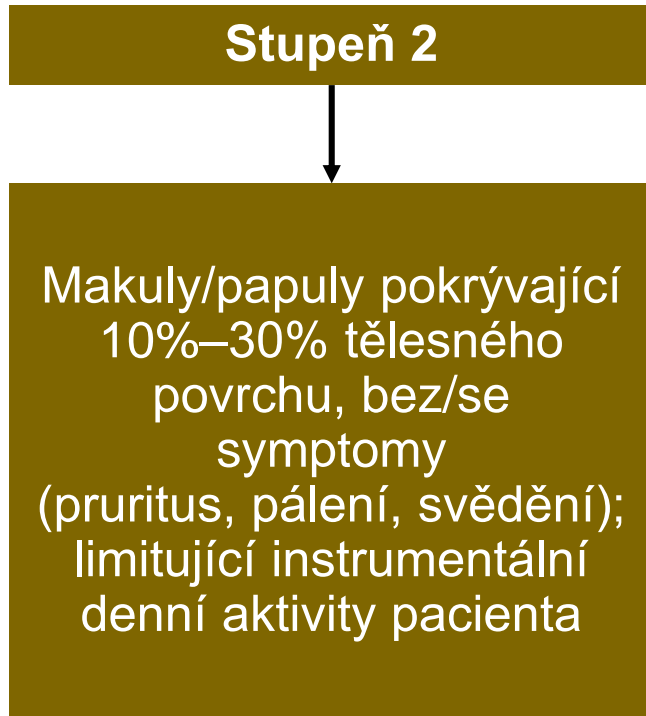


Imunitně podmíněné reakce na infuzi: doporučení pro atezolizumab



Kožní projevy: klasifikace

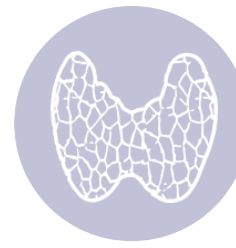
Definice



Imunitně podmíněné kožní projevy: ESMO guidelines



Imunitně podmíněné poruchy štítné žlázy: hyperthyreóza a hypothyreóza - klasifikace

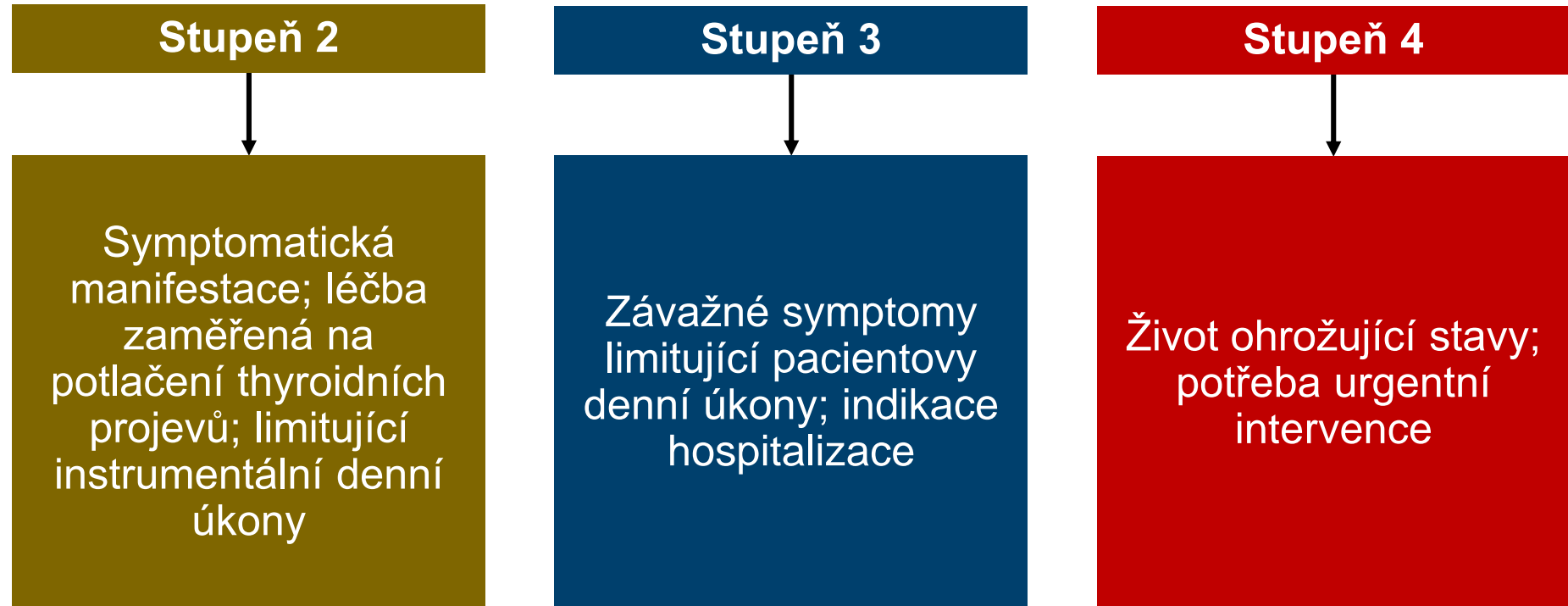


Symptomy Hypothyreózy:
Bolesti hlavy, únava, ztráta hmotnosti, nárůst hmotnosti, změny nálad, alopecie, zácpa.

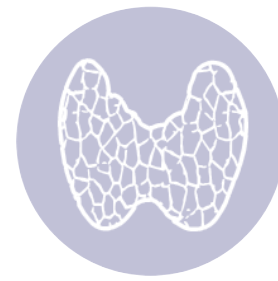
Symptomy Hyperthyreózy:
Úzkost, únava, nespavost, palpitace, třes rukou, suchost kůže.

Roche

Definice



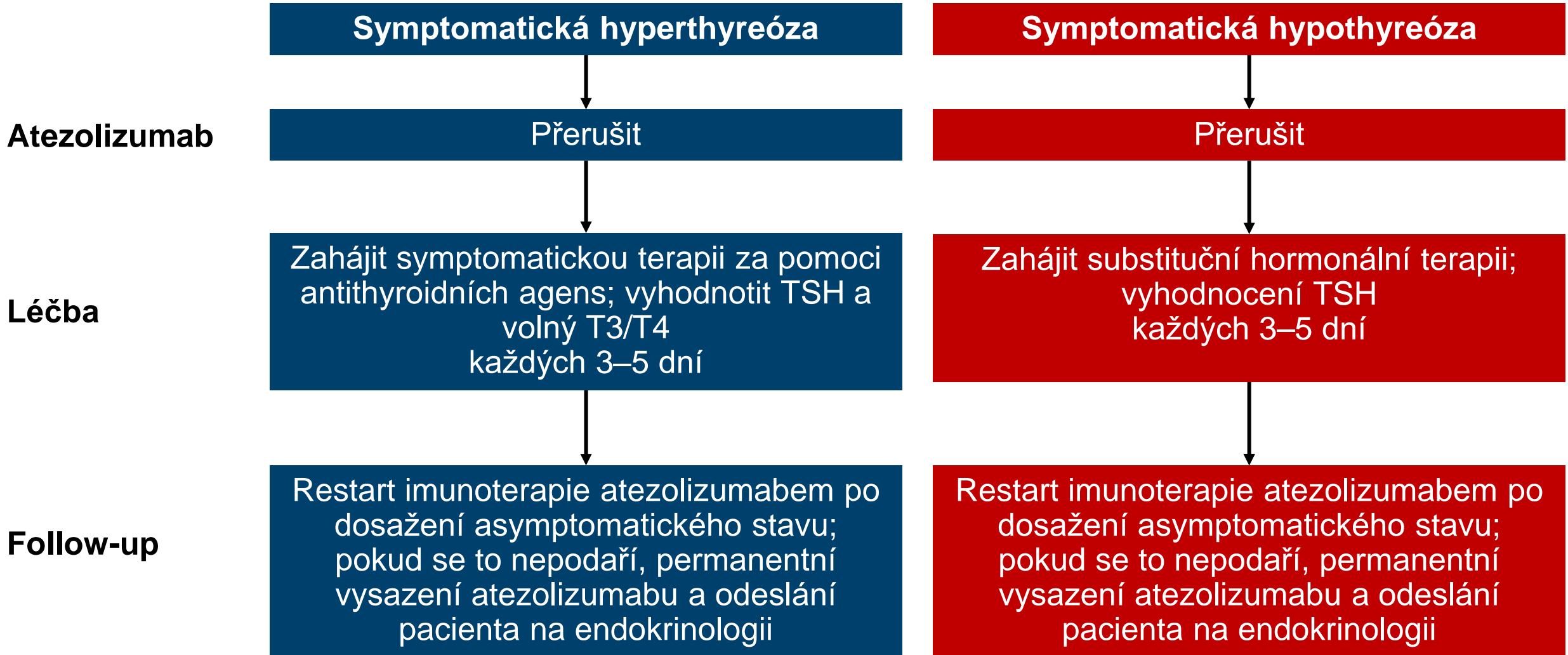
Imunitně podmíněné poruchy štítné žlázy: doporučení pro atezolizumab



Symptomy Hypothyreózy:
Bolesti hlavy, únava, ztráta hmotnosti, nárůst hmotnosti, změny nálad, alopecie, zácpa.

Symptomy Hyperthyreózy:
Úzkost, únava, nespavost, palpitace, třes rukou, suchost kůže.

Roche



Imunitně podmíněná pneumonitida: klasifikace



Symptomy

Nově se vyskytující nebo zhoršující se kašel, dušnost, bolest na hrudi



Definice

Stupeň 2

Symptomatické stadium;
indikována intervence;
stav limitující denní úkony
pacienta

Stupeň 3

Těžké symptomy, stav
limitující denní úkony
pacienta; indikace kyslíku

Stupeň 4

Život ohrožující poruchy
dýchání; indikována
urgentní intervence (např.
tracheotomie nebo
nebo intubace)

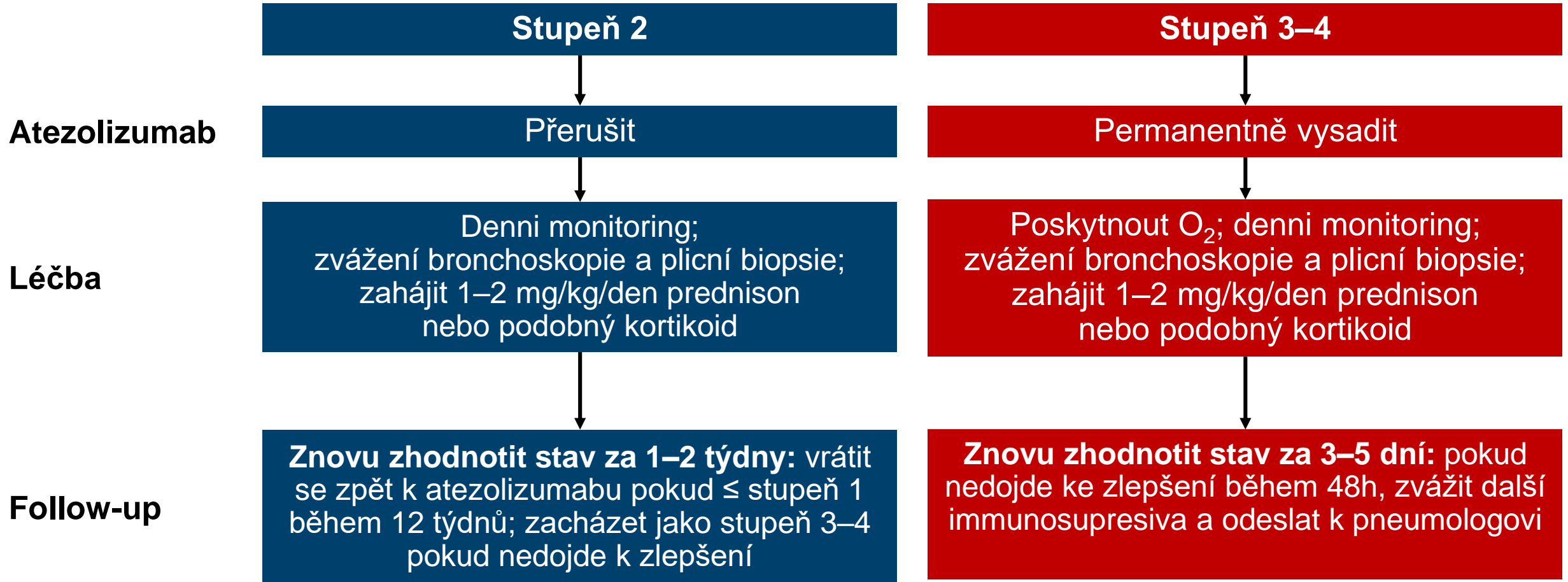
Imunitně podmíněná pneumonitida: doporučení pro atezolizumab



Symptomy

Nově se vyskytující nebo zhoršující se kašel, dušnost, bolest na hrudi

Roche



Imunitně podmíněná kolitída: klasifikace



Symptomy

Průjem, krev ve stolici, bolest břicha

Roche

Definice

Stupeň 2

Bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici, 4-7 stolic denně

Stupeň 3

Závažná bolest břicha, změna zažívacích zvyklostí; indikace léčebné intervence; peritoneální obtíže

Stupeň 4

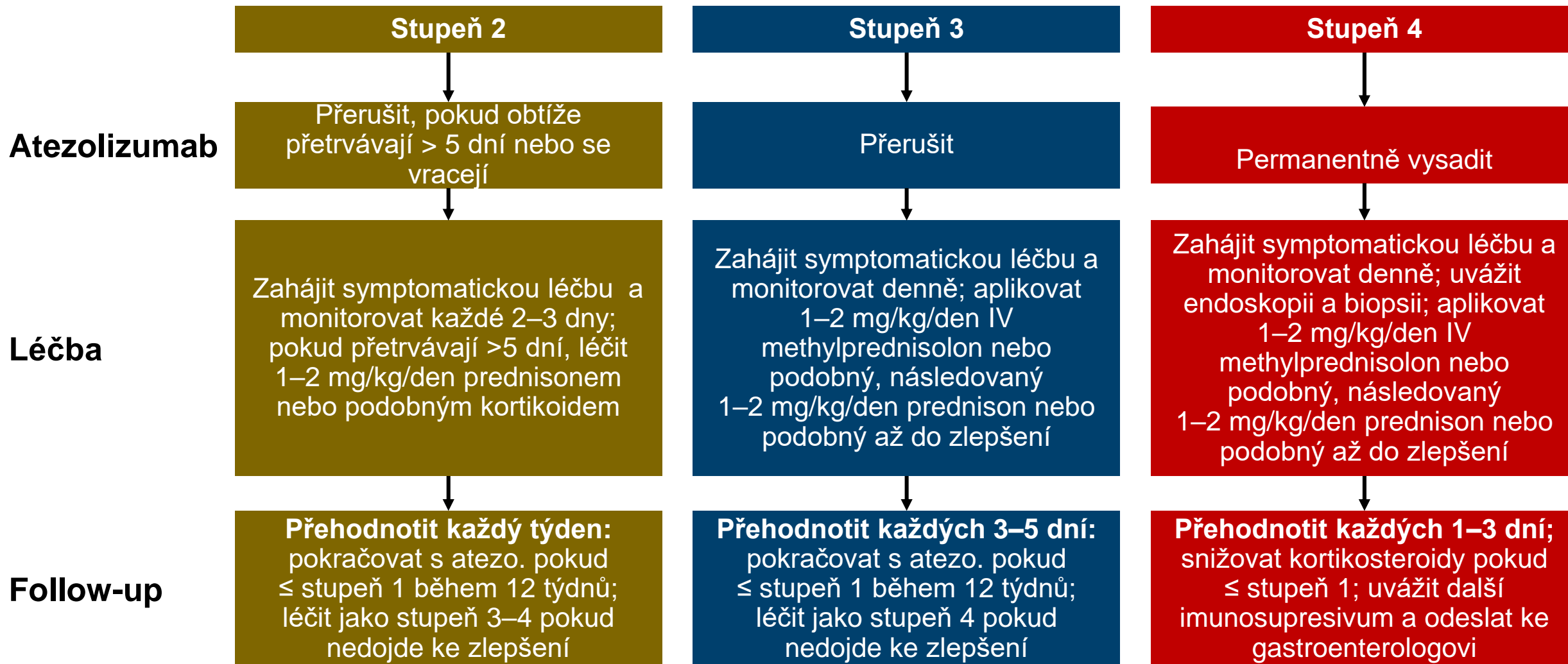
Život ohrožující stavy, indikace urgentní intervence

Imunitně podmíněná kolitída: doporučení k atezolizumabu



Symptomy

Průjem, krev ve stolici, bolest břicha

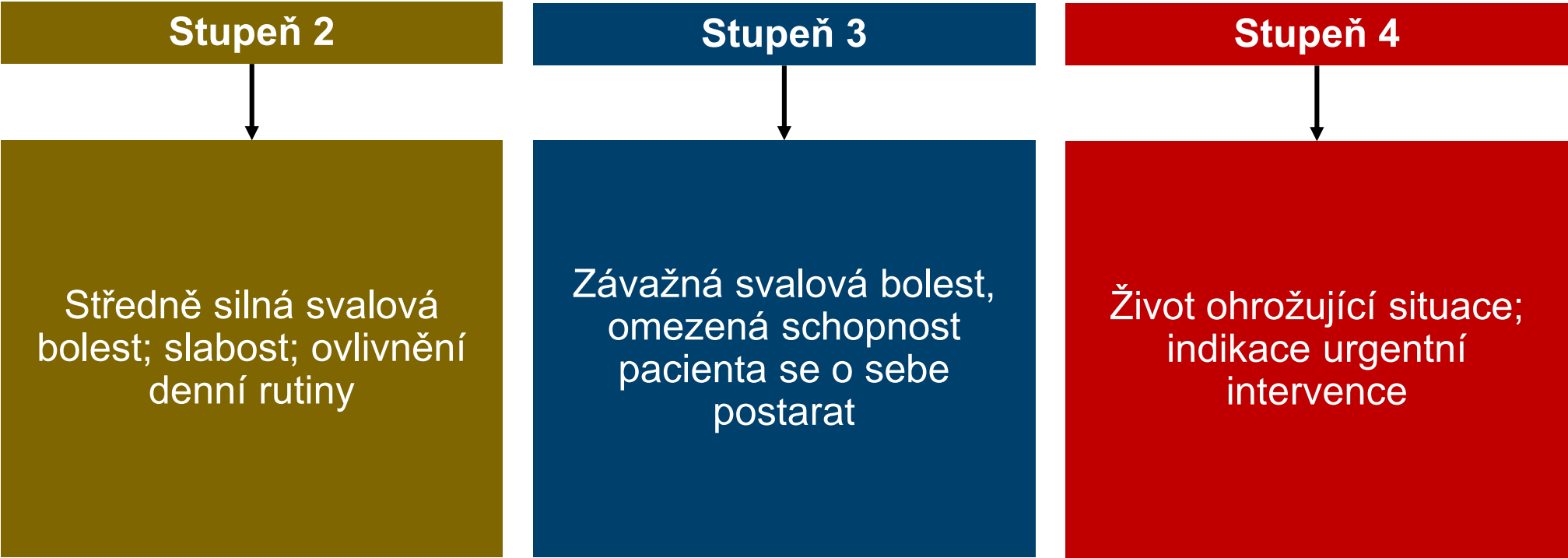


Imunitně podmíněná myositida: klasifikace

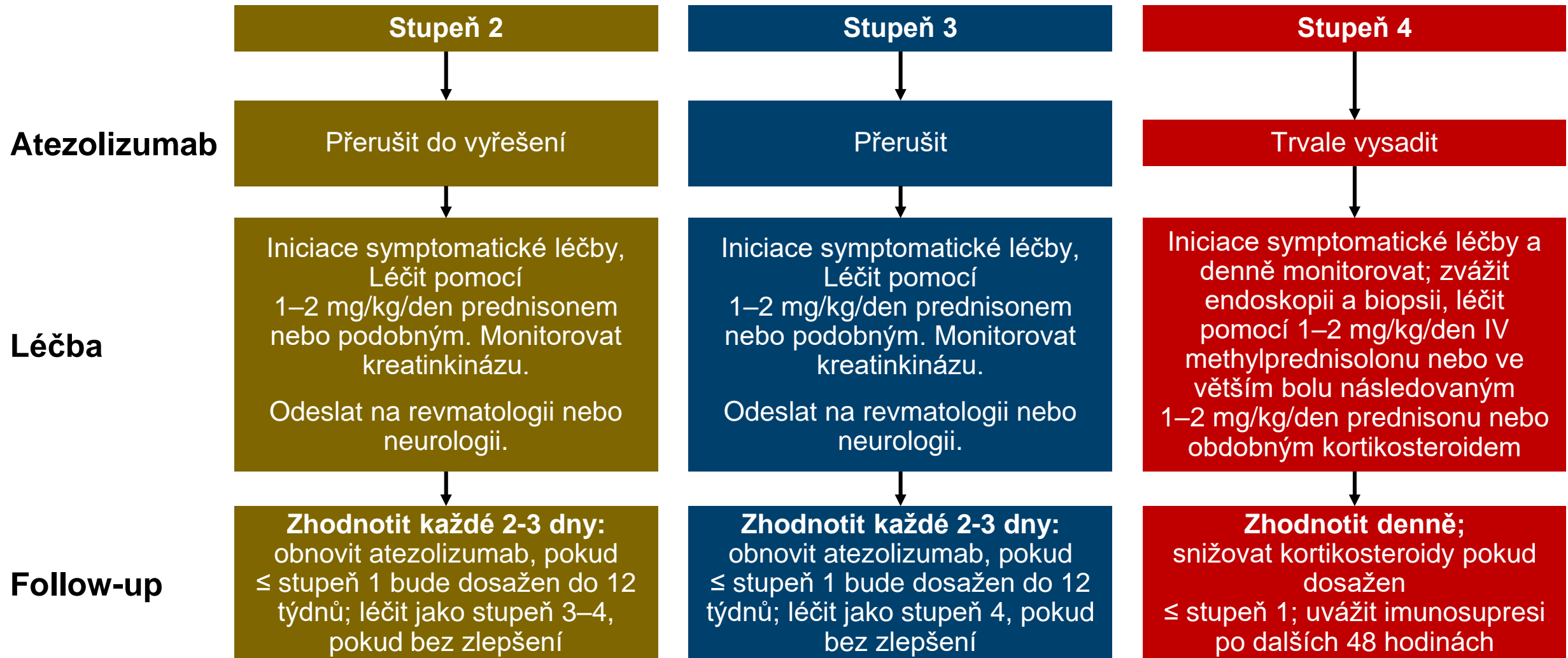


Symptomy
Bolest svalů, vyrážka, slabost.

Definice



Imunitně podmíněná myositida: doporučení k atezolizumabu



Nefritida: Klasifikace



Symptomy

Zvýšení sérového kreatininu, snížení produkce moči, změna barvy moči, zadržování tekutin, ztráta chuti.

Stupeň 2

Sérový kreatinin $>1.5 - 3.0 \times$
baseline; $>1.5-3.0 \times$ ULN

Stupeň 3 - 4

Sérový kreatinin $> 3.0 \times$ baseline; $>3.0-$
 $6.0 \times$ ULN

Definice

Nefritida:

Doporučení k atezolizumabu



Reference:

- CTCAE v5
- TECENTRIQ Souhrn Údajů o přípravku, aktuální verze dostupná na www.sukl.cz
- Champiat et al. Ann Oncol 2016; 27: 559-574
- Haanen et al. Ann Oncol 2017; 28: 119-142

Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg koncentrát pro infuzní roztok, TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok, TECENTRIQ 1 875 mg injekční roztok* Účinná látka: atezolizumabum. Indikace:Uroteliální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 na $\geq 5\%$. Časné stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem rekurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Metastazující NSCLC: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Malobuněčný karcinom plic:

Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. Triple negativní karcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatocelulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzivali systémovou léčbu. Dávkování: doporučená dávka přípravku Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok je buď 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny. Doporučené podání Tecentriq 1875mg injekční roztok je každé 3 týdny*(bliž viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz úplné informace pro předepisování kombinované terapie. Způsob podání: Přípravek Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok 840mg nebo 1200mg je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Tecentriq 1875mg injekční roztok musí být podán výhradně subkutánně, po dobu 7 min, střídavě do P a L stehna* Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nezvládnutelné toxicitě (bliž viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC, a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. Upozornění: Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. Byly pozorovány imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém. Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy a nebo léčbu atezolizumabem natrvalo ukončit. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. Opatření specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu: Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčebných atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu: Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC: Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMpower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem Klinicky významné interakce: S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky: Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, pruritus, bolest zad, zvracení, infekce močových cest, bolest hlavy a sucho v ústech. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které se vyskytly u > 10 % pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U > 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem), hypertyreóza a perikardiální poruchy. U > 1 % pacientů se vyskytly:

insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida, těžké kožní nežádoucí účinky, pareza lícního nervu a myelitida. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilní věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojenče. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. Podmínky uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo Registrační číslo: EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002 a EU/1/17/1220/003. Datum první registrace: 21. 09. 2017 Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku: 11.1.2024 Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpois.html> Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC SOL 1X20ML (kód SUKL: 0222461) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění: 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii, 2) v monoterapii v první linii léčby

metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %; nebo s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách nebo $\geq 10\%$ tumor infiltrujících imunitních buňkách, a kteří zároveň nejsou vhodní k léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií tvořenou pemtrexedam platinovým derivátem, 3) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s vysokým rizikem rekurence onemocnění, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %, nebo jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC), po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, 4) v kombinaci s bevacizumabem u léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A- dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neuzivali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC SOL 1X14ML (kód SUKL: 0238583) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění* v kombinaci s etoposidem a karboplatinou v první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým stádiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC) Detailní podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích a úhradě Tecentriq 1875mg injekční roztok zatím nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků : czech_republic.pa_susar@roche.com

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Doing now what patients need next