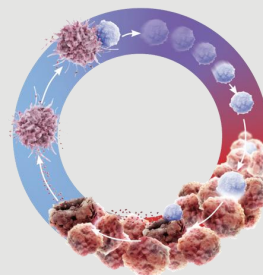


# OBNOVENÍ PROTINÁDOROVÉ IMUNITY POMOCÍ PERSONALIZOVANÉ IMUNOTERAPIE

---



**CIT Akademie**

Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*



**Imunitní odpověď nádoru**



**Únik imunitním mechanismům, nádorové imunitní fenotypy**



**Obnovení protinádorové imunitní odpovědi**



**Proč dává smysl kombinovat protinádorovou imunoterapii?**



**Budoucnost protinádorové imunoterapie**

# Použité zkratky



- **ADCC**, antibody-dependent cellular cytotoxicity
- **AhR**, aryl hydrocarbon receptor
- **ALK**, anaplastic lymphoma kinase
- **Ang-2**, Angiopoietin-2
- **APC**, antigen-presenting cell
- **CAR**, chimeric antigen receptors
- **CD**, cluster of differentiation
- **CEA**, carcinoembryonic antigen
- **CIT**, cancer immunotherapy
- **CLL**, chronic lymphocytic leukemia
- **CRC**, colorectal cancer
- **CSF**, colony-stimulating factor
- **CTL**, cytotoxic T-lymphocyte
- **CTLA-4**, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
- **CXCL/CCL**, chemokine motif ligands
- **CXCR4**, CXC-chemokine receptor 4
- **DC**, dendritic cell
- **EGFR**, epidermal growth factor receptor
- **ERK**, extracellular signal-regulated kinases
- **Fc**, constant domain fragment
- **GC**, gastric cancer
- **HER2**, human epidermal growth factor receptor 2
- **IDO**, indoleamine 2,3-dioxygenase
- **IFN**, interferon
- **Ig**, immunoglobulin
- **IHC**, immunohistochemistry
- **IL**, interleukin
- **LC**, lung cancer
- **MAb**, monoclonal antibody
- **MDSC**, myeloid-derived suppressor cells
- **MEK**, mitogen-activated protein kinase kinase
- **MHC**, major histocompatibility complex
- **mTOR**, mammalian target of rapamycin
- **mUC**, metastatic urothelial cancer
- **NHL**, Non-Hodgkin's lymphoma
- **NK**, natural killer
- **NSCLC**, non-small cell lung cancer
- **PD-1**, programmed death-1
- **PD-L1**, programmed death-ligand 1
- **PD-L2**, programmed death-ligand 2

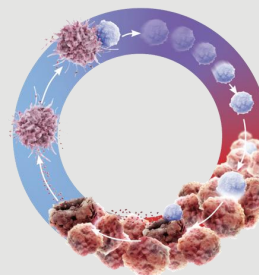
# Použité zkratky - pokračování



- **RCC**, renal cell carcinoma
- **TAM**, tumour-associated macrophage
- **TCB**, T cell bispecifics
- **TCR**, T-cell receptor
- **T-DM1**, trastuzumab emtansine
- **TDB**, T cell–dependent bispecific
- **Teff**, effector T cell
- **Th**, T-helper
- **TIGIT**, T-cell Immunoglobulin and ITIM Domain
- **TIM-3**, T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-3
- **TME**, tumour microenvironment
- **TNBC**, triple negative breast cancer
- **TNF**, tumour necrosis factor
- **TNFR**, tumour necrosis factor receptor
- **Treg**, regulatory T cell
- **VEGF**, vascular endothelial growth factor

# IMUNITNÍ ODPOVĚĎ U NÁDORU

---



**CIT Akademie**

Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*

# Protinádorová imunitní odpověď

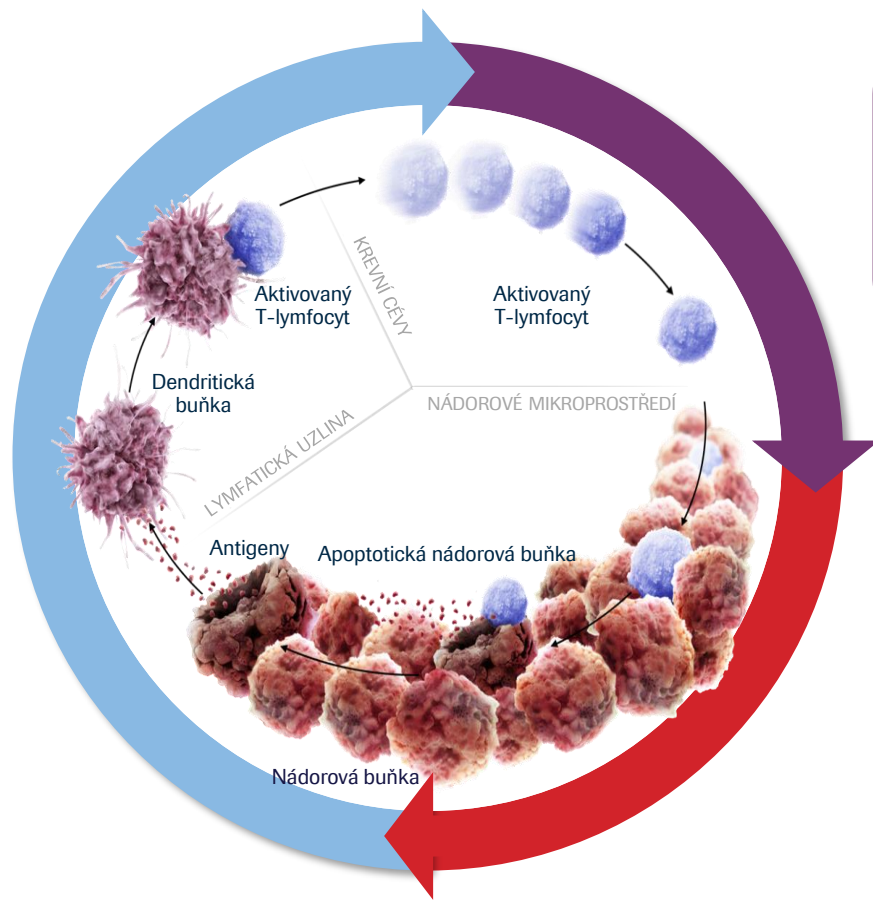
- Genetické a buněčné změny nádorových buněk rozpoznány imunitním systémem jako organismu nevlastní buňky:
  - **Antigeny spojené s tumorem** – sdílené antigeny, nadměrně exprimované u nádorového onemocnění.
  - **Neoantigeny** - pro tumor specifické imunogeny vznikající genetickými mutacemi během onkogeneze.
- **T- lymfocyty namířené proti tumoru schopny usmrcovat nádorové buňky.**
- Cyklus protinádorové imunity sestává ze 7 na sebe navazujících kroků zajišťujících protinádorovou imunitní odpověď.
- Aby protinádorová imunitní odpověď vedla k usmrcení nádorových buněk, musí proběhnout všechny kroky cyklu.
- **Přerušení cyklu v jakémkoli kroku vede k inhibici aktivity T- buněk a přispívá k tumorigenezi.**

# Pro efektivní protinádorovou imunitní odpověď jsou nezbytné 3 klíčové aktivity T-buněk



## TVORBA A AKTIVACE T-LYMFOCYTŮ

*Zahájení a šíření protinádorové imunity.*



**PRONIKÁNÍ  
T-LYMFOCYTŮ**  
*Přístup k tumoru*

**USMRCENÍ  
ZPROSTŘEDKOVANÉ  
T-LYMFOCYTY**  
*Rozpoznání nádorových  
buněk a jejich usmrcení*

# Aktivace T-lymfocytů namířených proti nádoru vyžaduje sled několika procesů.



## Příprava a aktivace

- Prezentace antigenu dendritickými buňkami T-lymfocytům - aktivace T-buněk
- Aktivace regulována řadou kontrolních bodů protinádorové imunitní odpovědi.

Dendritické buňky a T-buňky

## Prezentace nádorového antigenu

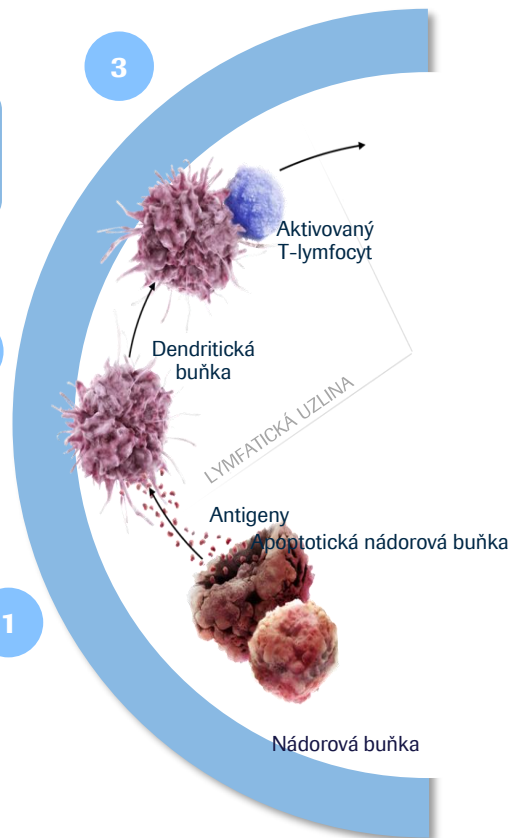
Antigeny transportovány do lymfatických uzlin, kde jsou prezentovány T-lymfocytům.

Dendritické buňky

## Uvolnění nádorových antigenů

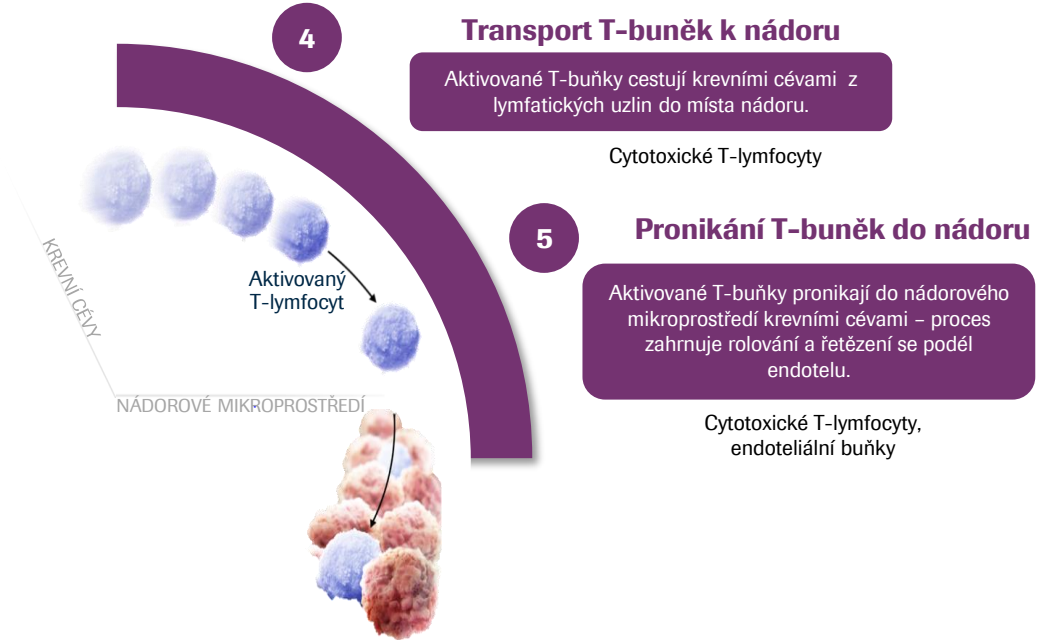
Nádorové antigeny uvolňovány během onkogeneze a zachyceny dendritickými buňkami.

Nádorové buňky

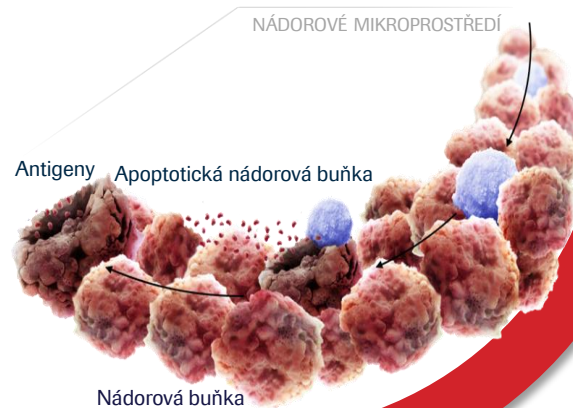




# Průnik T-buněk do nádoru závisí na účinné migraci nádorovým stromatem.



# Úspěšné rozpoznání nádoru aktivovanými, antigen-specifickými T-buňkami spouští jejich cytotoxickou funkci



## 6 Rozpoznání nádorových buněk T-buňkami

Aktivované T-lymfocyty rozpoznávají nádorové buňky - vazba TCR na komplex antigen-MHC-I

Cytotoxické T-lymfocyty, nádorové buňky

Usmrcení nádorových buněk vede k uvolnění dalších antigenů → znovuzahájení cyklu protinádorové imunitní odpovědi.

Imunitní buňky a nádorové buňky

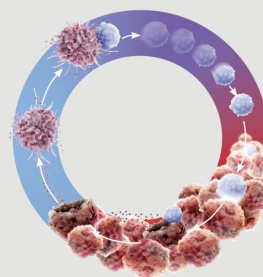
## 7

## Usmrcení nádorových buněk

M-CZ-00001107

# ÚNIK IMUNITNÍMU DOHLEDU, NÁDOROVÉ IMUNITNÍ FENOTYPY

---



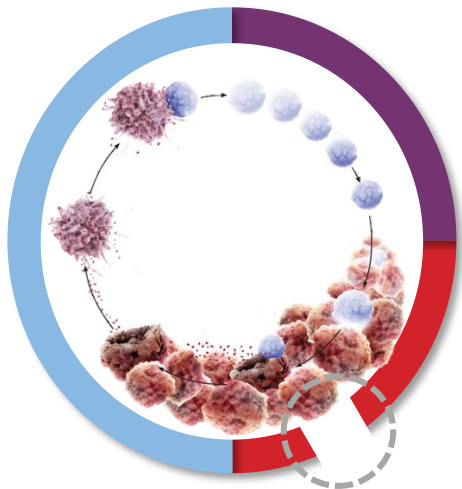
**CIT Akademie**

Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*

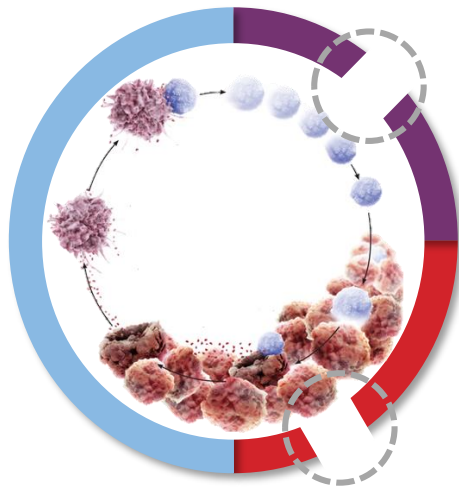
# Porucha v cyklu protinádorové imunitní odpovědi vede k úniku nádoru před imunitním dohledem



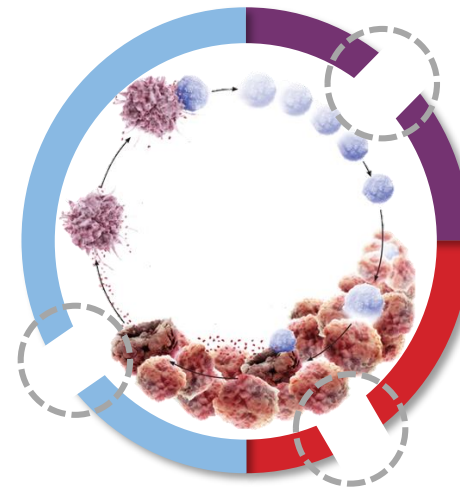
*Únik nádoru z imunitního dohledu je výsledkem přerušení 1 ze 7 kroků cyklu protinádorové odpovědi, následkem je zablokování aktivity T-buněk.*



**Zabránění usmrcení nádorových buněk T-lymfocyty<sup>1,2</sup>**



**Blokáda pronikání T-buněk do nádoru a následného usmrcení nádorových buněk<sup>1,2</sup>**



**Blokáda tvorby a aktivace T-buněk, jejich pronikání do nádoru a usmrcení nádorových buněk<sup>1,2</sup>**

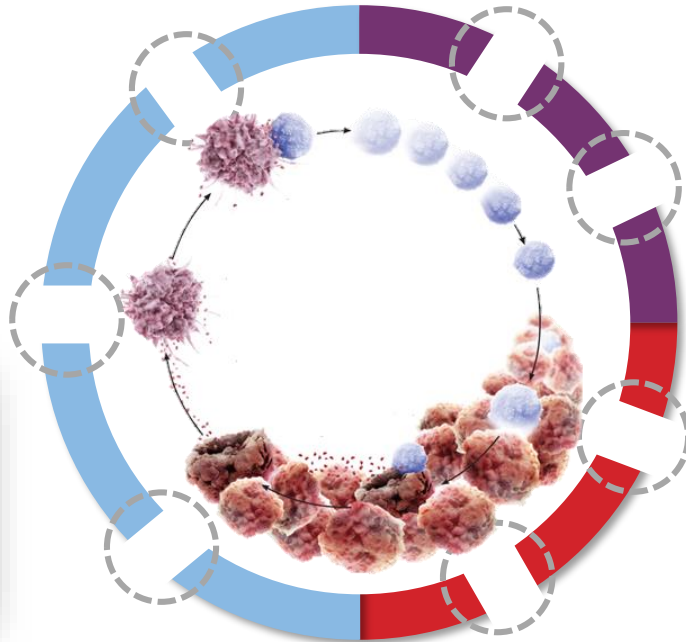
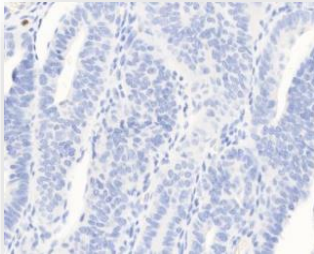
# 3 imunologické fenotypy nádoru, které mohou způsobit přerušení cyklu protinádorové imunitní odpovědi



*Každý fenotyp popisuje přítomnost T-buněk a jejich aktivitu v nádorovém mikroprostředí a je spojen se specifickým únikovým mechanismem nádoru.*

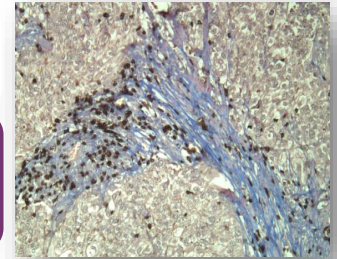
Fenotyp „bez zánětlivé infiltrace“

Nádory s nízkou /žádnou přítomností CD8+ T-buněk



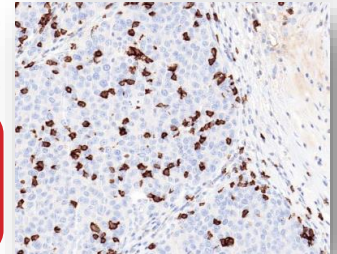
Fenotyp „s infiltrací nádorové periferie“

Nádory s přítomností CD8+ T-buněk pouze v okrajích nádorové masy



Fenotyp „se zánětlivou infiltrací“

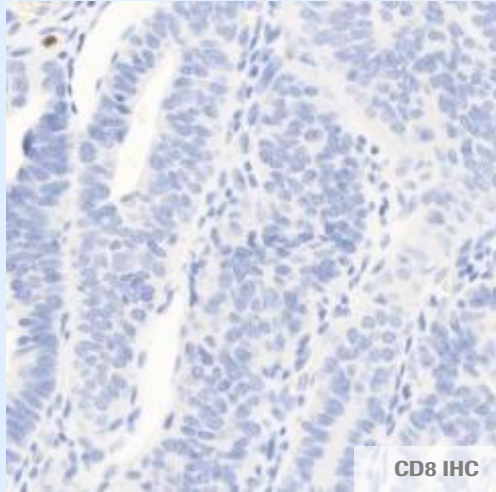
CD8+ T-buňky přítomny v nádoru



# Fenotyp bez zánětlivé infiltrace („Immune desert“)

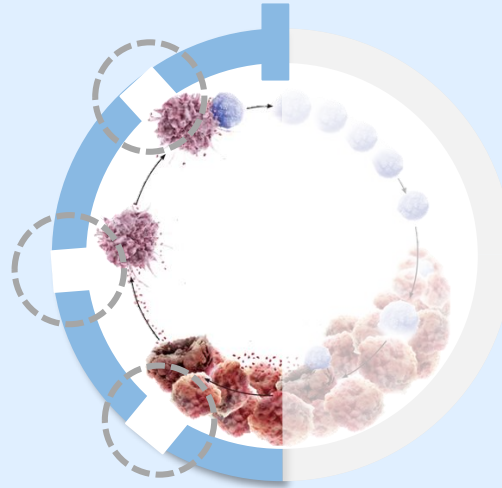


Nedostatek/nepřítomnost CD8+ T-buněk v nádorovém parenchymu nebo stromatu



Nezánětlivý fenotyp

Defekt v raných fázích cyklu protinádorové imunity (krok 1-3)



Pravděpodobně defekt v krocích 1-3 cyklu protinádorové imunitní odpovědi<sup>4</sup>

Spojen se zhoršenou tvorbou a aktivací T-buněk

1

**Nízká nádorová imunogenita**

(např. snížená mutační nálož, nízká exprese MHC-I)

2

**Snížené zrání dendritických buněk**

(např. z nádoru odvozené faktory, supresivní imunitní buňky)

3

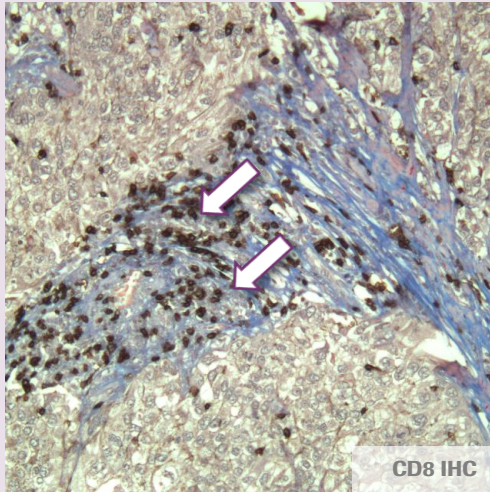
**Nedostatečná aktivace T-buněk**

(např. nedostatek kostimulačních interakcí mezi dendritickými buňkami a T-buňkami - OX40 nebo 4-1BB, omezená produkce IL-2, nadměrná exprese CTLA-4)

# Fenotyp s infiltrací nádorové periferie („Immune excluded“)

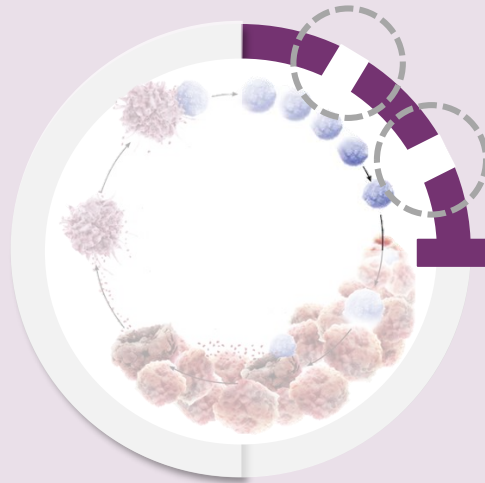


Hromadění CD8+ T-buněk v periferních částech nádorové masy



Nezánětlivý fenotyp

První 3 kroky cyklu úspěšné, defekt na úrovni pronikání T-buněk do nádoru (krok 4-5)



Pravděpodobný defekt v krocích 4–5 cyklu protinádorové imunitní odpovědi<sup>5</sup>

Spojen se zhoršeným transportem T-buněk k nádoru a jejich pronikáním do nádoru

4

**Zhoršený transport T-buněk k nádoru<sup>5</sup>**

(např. zvýšená hladina VEGF)

5

**Defekt na úrovni stromální bariéry<sup>5</sup>**

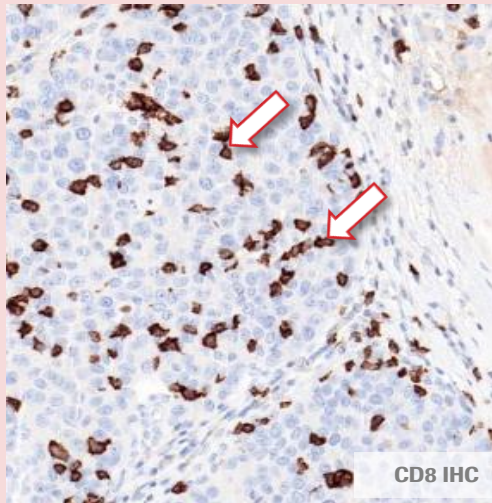
(extracelulární matrix tvořená fibroblasty asociovanými s nádorem nebo CXCL12)



# Fenotyp se zánětlivou infiltrací („Inflamed phenotype“)

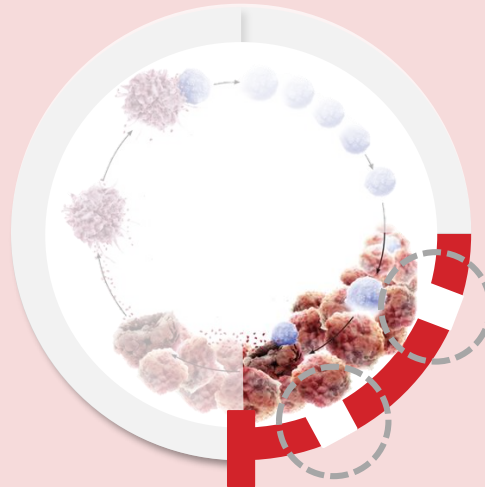


Hromadění CD8+ T-buněk uvnitř tumoru



Zánětlivý fenotyp

Zastavení již existující protinádorové imunitní odpovědi



Pravděpodobný defekt v krocích 6–7 cyklu protinádorové imunitní odpovědi<sup>8</sup>

Spojen se zhoršeným rozpoznáváním a usmrcením nádorových buněk T-buňkami

6

**Snížené rozpoznávání nádorových buněk imunitními buňkami**

(např. down-regulace, ztráta/změna proteinu MHC-I)

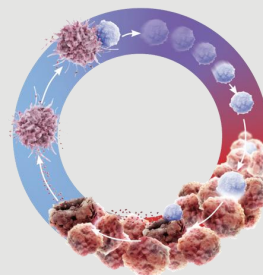
7

**Snížená výkonná funkce T-lymfocytů**

(např. další kontrolní bod cyklu jako je LAG-3, TIGIT nebo TIM-3; imunosupresivní buňky –s nádorem asociované makrofágy, Treg).



# OBNOVENÍ PROTINÁDOROVÉ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

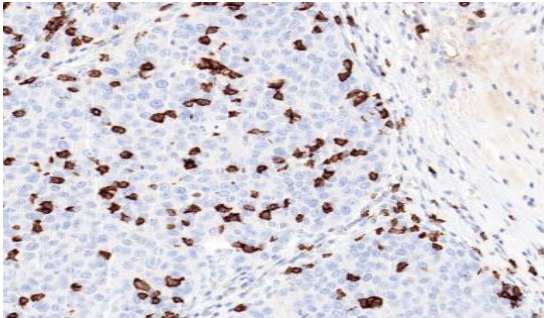


**CIT Akademie**

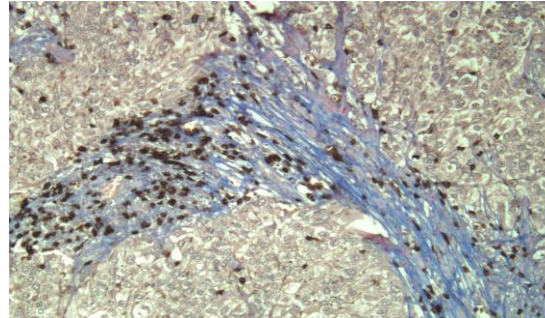
Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*

*Každý imunitní fenotyp vyžaduje specifickou aktivitu T-buněk k obnově protinádorové imunitní odpovědi*

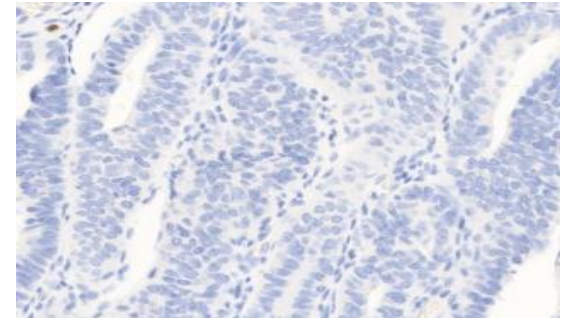
„se zánětlivou infiltrací“



„s infiltrací na periferii nádoru“



„bez zánětlivé infiltrace“



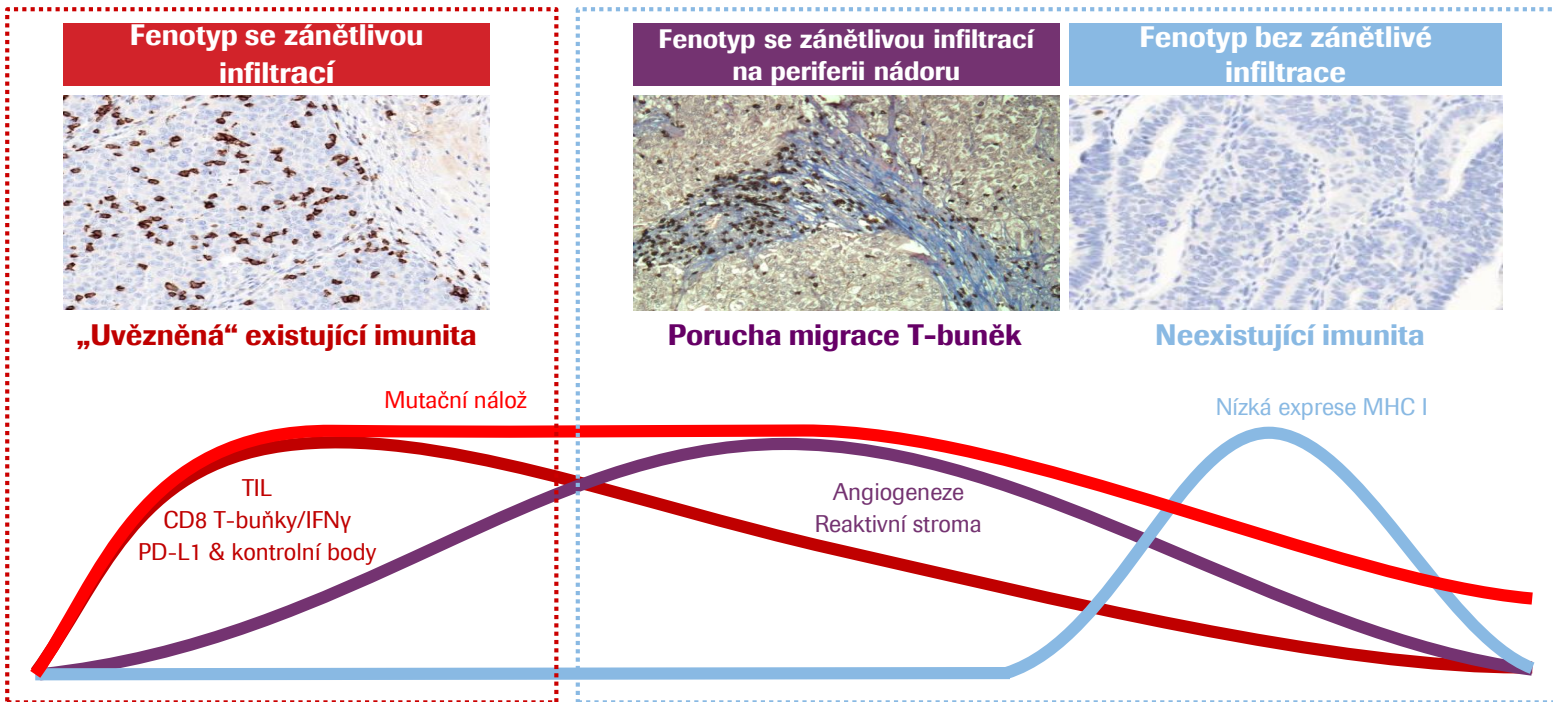
Základní aktivita T-buněk

**USMRTIT**  
nádor

**PRONIKNOUT**  
Do nádoru

**TVORBA**  
Aktivních T-buněk namířených  
proti nádoru

# „Imunofenotypové kontinuum - vzájemné prolínání jednotlivých imunofenotypů

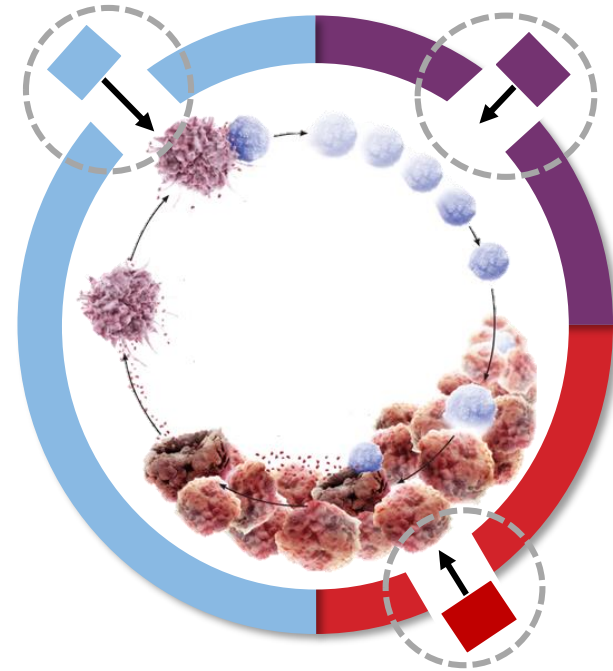
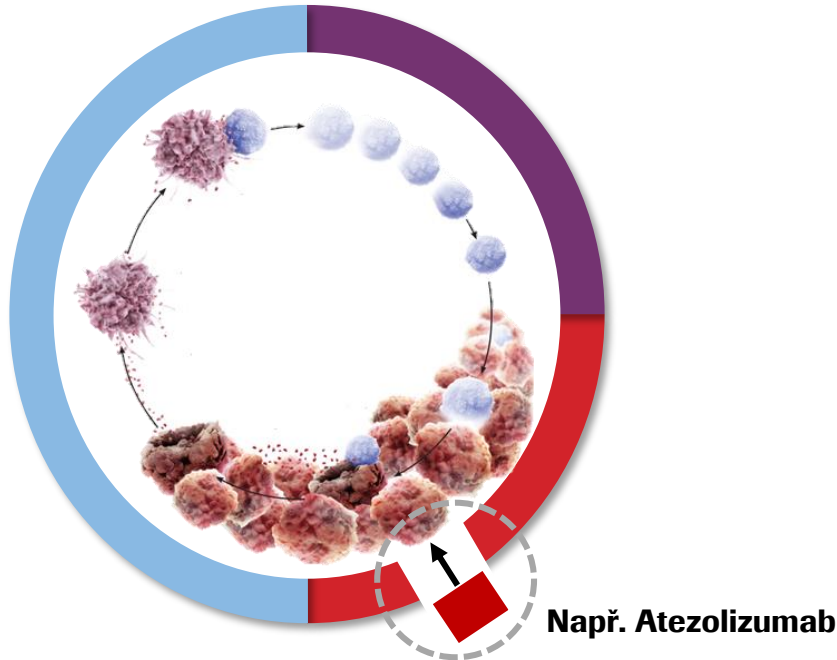


# Vývoj účinné klinické terapie vyžaduje pochopení imunobiologie nádoru

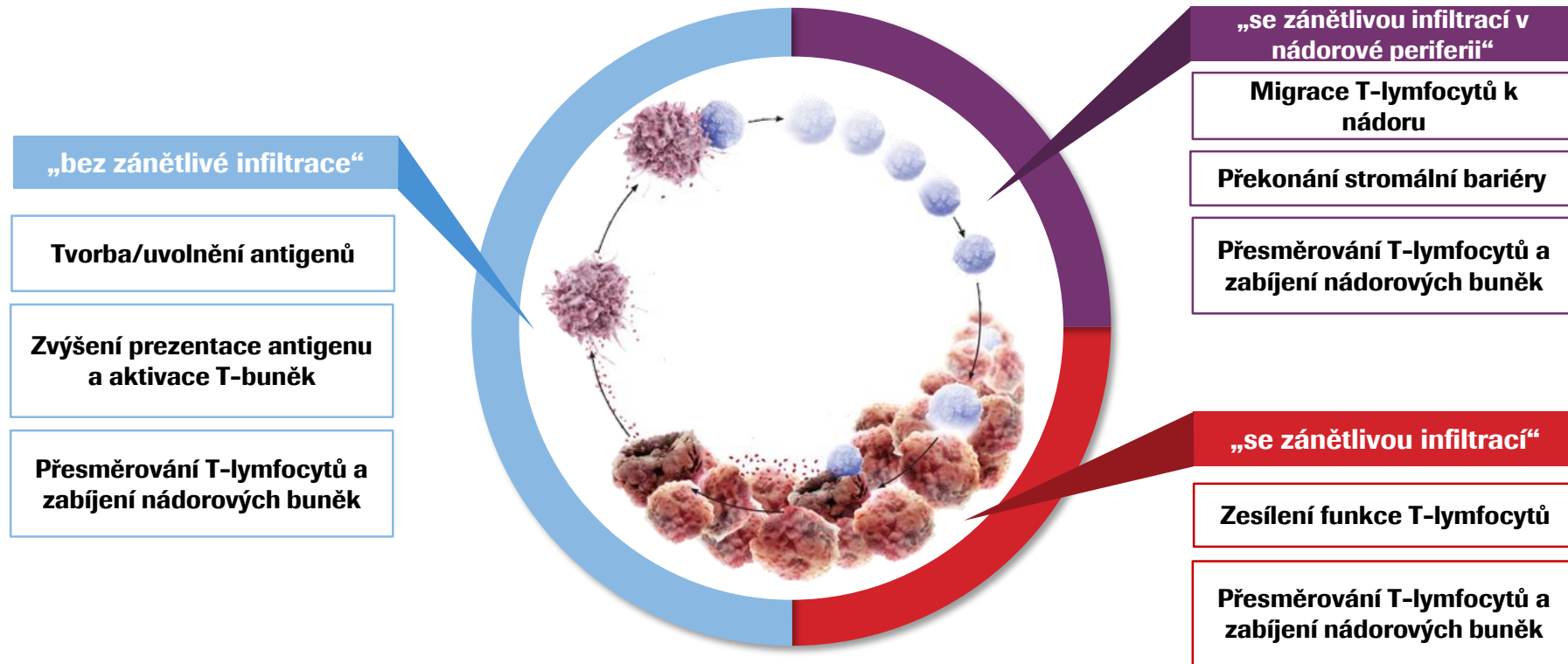


**Monoterapie - dostačující pro léčbu některých typů nádorů (např. fenotypu se zánětlivou infiltrací – obvykle dobře reaguje na inhibici 1 kontrolního bodu)**

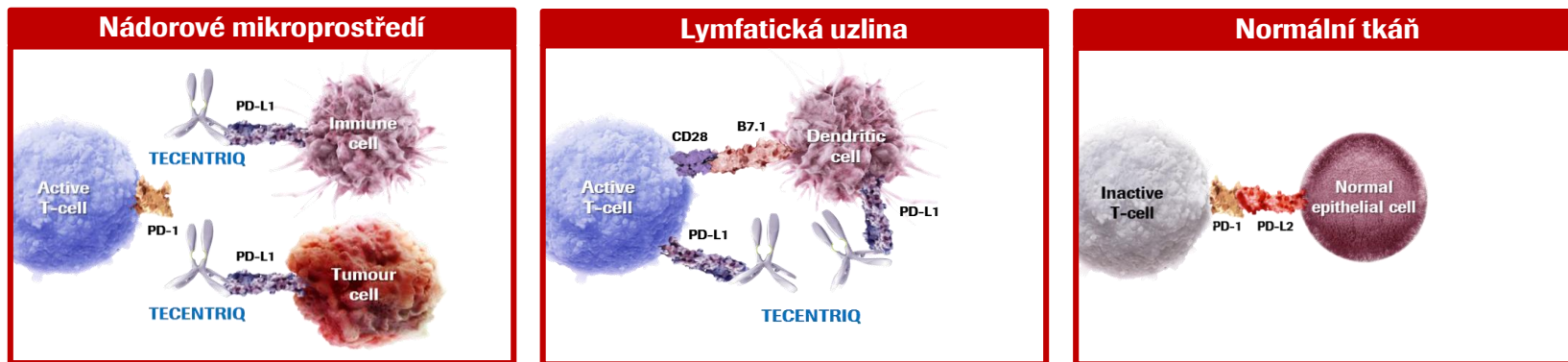
**V některých případech je vhodnější kombinace více možností s cílem dosáhnout fenotypu se zánětlivou infiltrací**



# Klíčové strategie obnovení protinádorové imunitní odpovědi podle typu fenotypu



# Atezolizumab: základ pro nádorovou imunoterapii a kombinální terapii



- **Přímý účinek:** cílí na PD-L1 na nádorových a tumor-infiltrujících imunitních buňkách - obnovení aktivity T-buněk
- **Doplňující:** duální blokáda PD-1 a B7.1 - zesílení funkce T-lymfocytů a zabíjení nádorových buněk (cestou PD-1) a zvýšení aktivace T-lymfocytů v lymfatických uzlinách (cestou B7.1)
- **Selektivní:** šetří dráhu PD-L2/PD-1 - minimalizace autoimunitní reakce v normální tkáni

# CIT program – navržen k obnovení protinádorové imunity na základě nádorové biologie



## „IMMUNE EXCLUDED“

### Léčebné strategie

#### Tvorba/uvolnění antigenů

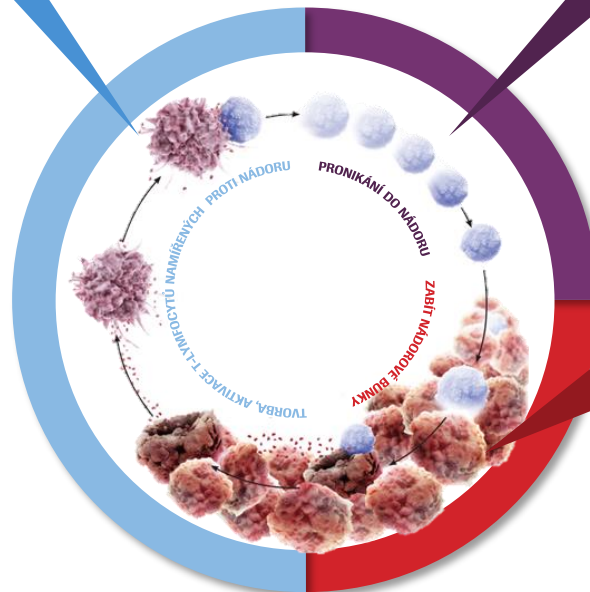
- Perzonalizovaná protinádorová vakcína
- Vakcíny\*
- Onkolytické viry\*
- CAR-T\*
- Epigenetické modifikátory (HDACi,\* EZH2i\*, DNMTi\*)
- Chemoterapie\*
- Radioterapie\*
- Cílená terapie: anti-HER2, BRAFi, EGFR-TKI, ALKi, PARPi\*, anti-CD20

#### Zvýšení prezentace antigenu a aktivace T-buněk

- Anti-CD40
- Anti-CD27\*

#### Přesměrování T-lymfocytů a zabití nádorových buněk

- bispecifické T-lymfocyty (CEA-CD3 TCB, CD20-CD3 TCB, CD3-CD20 TDB)



## „IMMUNE EXCLUDED“

### Léčebné strategie

#### Migrace T-lymfocytů do nádoru

- Anti-VEGF
- Anti-CXCR4\*

#### Překonání stromální bariéry

- Anti-stromal agent

#### Přesměrování T-lymfocytů a zabití nádorových buněk

- T-buněčné bispecifické molekuly (CEA-CD3 TCB, CD20-CD3 TCB, CD3-CD20 TDB)

## „INFLAMED“

### Léčebné strategie

#### Zesílení aktivity T-buněk.

- Anti-PD-L1
- MEKi
- IDOi
- Anti-OX40
- Anti-FAP-IL2v
- Anti-CSF1R
- Anti-TIGIT
- IDOi\*
- Anti-A2A\*
- Anti-CD38\*

#### Přesměrování T-lymfocytů a zabití nádorových buněk

- T -buněčné bispecifické molekuly (CEA-CD3 TCB, CD20-CD3 TCB, CD3-CD20 TDB)

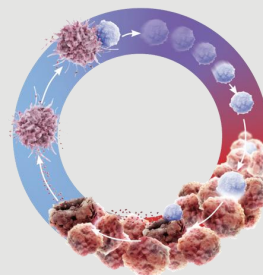
Clinical collaborations.

Mapping of approaches to phenotypes based on current lead hypotheses. Does not preclude activity in other phenotypes.

Adapted from Chen & Mellman, 2013; Hedge, *et al.* 2016; Kim & Mellman, 2016.

# BUDOUCNOST V PROTINÁDOROVÉ IMUNOTERAPII

---



**CIT Akademie**

Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*

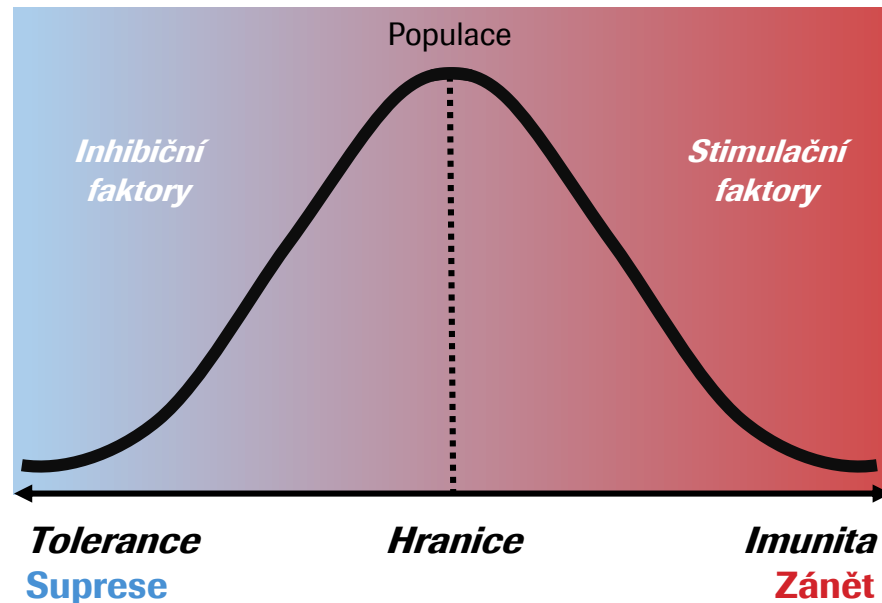


# „Nastavení nádorové imunity“ (vlastní imunologický status) – rovnováha mezi inhibičními a stimulačními faktory



*Imunologický status je hranice, která musí být překonána pro vyvolání efektivní nádorové imunity*

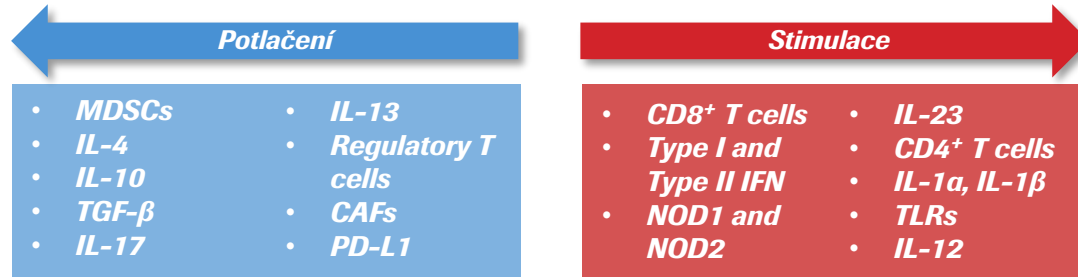
- **Mnohočetné faktory přispívají k nastavení nádorové imunity:**
  - **Nádorová imunogenicita**
  - Schopnost imunitní systému jedince reagovat
- **Překonání „nastavení“ je nezbytné pro vyvolání efektivní nádorové imunity jedince**
  - Např. pacient s nízkým prahem snáze tvoří protinádorovou imunitní odpověď ve srovnání s jedincem s vysokým prahem



# Stimulační a inhibiční faktory přispívají k tvorbě imunity/tolerance zprostředkované aktivovanými T-buňkami



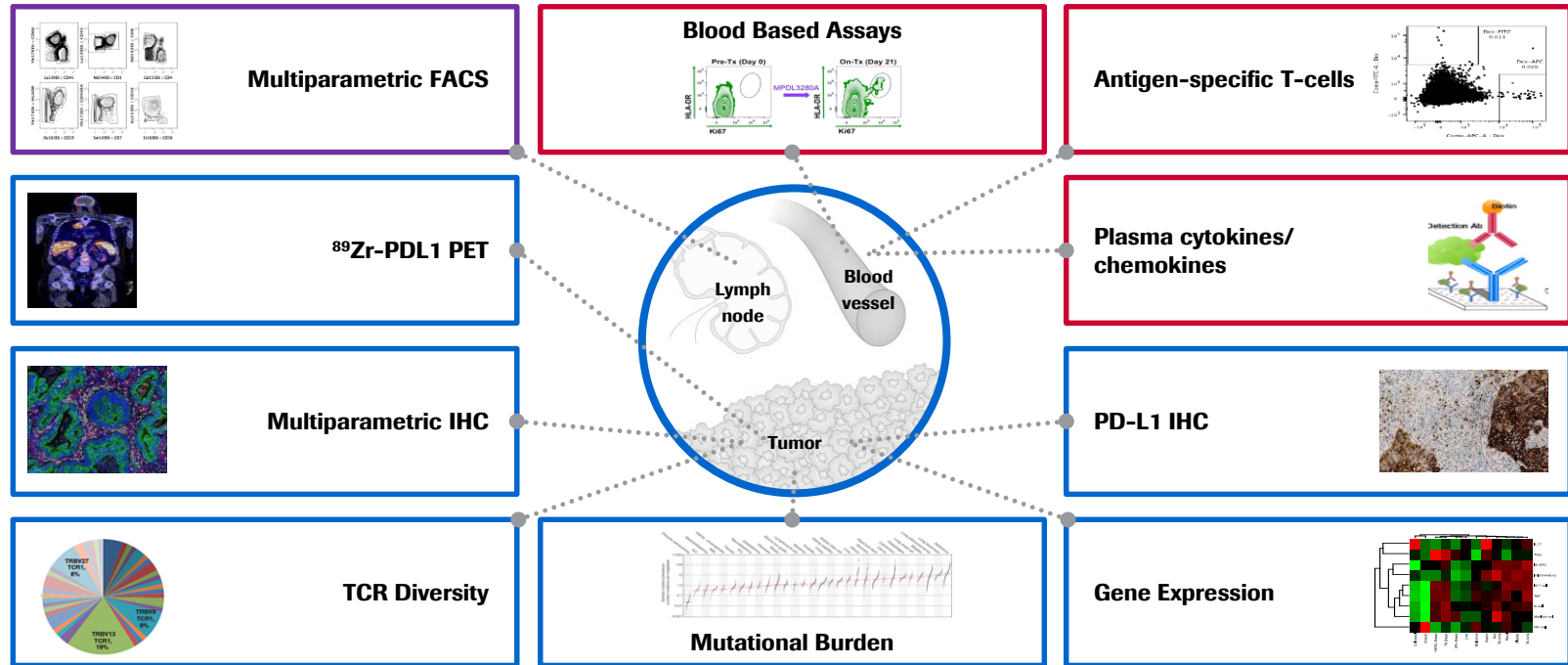
**Rovnováha mezi mnohočetnými faktory přispívá k nastavení hranice a tím protinádorové imunitě**



CAFs, cancer-associated fibroblasts; IFN, interferon; IL, interleukin; MDSCs, myeloid-derived suppressor cells; NOD, nucleotide-binding oligomerization domain; TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta; TLR, toll-like receptor.



# Komplexní platforma pro CIT biomarkery prohlubující znalost nádoru a jeho imunobiologie



## References:



- **Lu Y-C, Robbins PF. Sem Immunol. 2016;28(1):22-27**
- **Chen DS & Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. Immunity 2013; 39: 1–10.**
- **Kim JM & Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). Annals of Oncol 2016; 27:1492–1504.**
- **Hedge PS, et al. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. Clin Cancer Res 2016; 22:1865–1874.**
- **Chen DS & Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature 2017; 541:321–330.**
- **Gajewski TF, et al. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. Nature Immunol 2013; 14:1014–1022.**
- **Herbst RS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014; 515:563–567.**
- **Salmon H, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. J Clin Invest 2012; 122:899–910.**
- **Joyce JA & Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. Science 2015; 348:74–80.**
- **Spranger S, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and Tregs in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8+ T cells. Sci Transl Med 2013 5: 200ra116.**
- **Tumeh PC, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature 2014; 515: 568–571.**
- **Fehrenbacher L, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1837–1846.**

## References:



- **Rosenberg JE, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387: 1909–1920.**
- **McDermott DF, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. J Clin Oncol 2016; 34: 833–842.**
- **Chen DS, et al. Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clinical cancer research 2012; 18: 6580–6587**
- **Powles T, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014; 515: 558–563.**
- **Paterson AM, et al. The Programmed Death-1 Ligand 1:B7-1 Pathway Restrains Diabetogenic Effector T Cells In Vivo. J Immunol 2011; 187: 1097–1105**
- **Latchman Y, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nature Immunol 2001; 2: 261–268.**
- **Akbari O, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. Mucosal Immunology 2010; 3: 81–91.**
- **Brown JA, et al. Blockade of Programmed Death-1 Ligands on Dendritic Cells Enhances T Cell Activation and Cytokine Production. J Immunol 2003; 170: 1257–1266.**
- **Matsumoto K, et al. B7-DC induced by IL-13 works as a feedback regulator in the effector phase of allergic asthma. Biochem and Biophys Res Comms 2008; 365: 170–175**
- **Yuan J et al. J Immunother Cancer. 2016; 4: 3.**

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: atezolizumab. Indikace:Urotelidní rakcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelidním rakcinomem (UJK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5\%$ . Časné stadium nemalobuněčného rakcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buněk (TC) po úplné resekcí a chemoterapii na bázi platinu 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 rakcinomem 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 rakcinom plic: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného rakcinomu plic. Triple negativní rakcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním rakcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1\%$  a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatocelulární rakcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním rakcinomem (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\* (blíže 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 podávána 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 pacient s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím rakcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nezvládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do recurence 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 snadnějšího zjištění biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávané 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, musí být 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 rakcinomu: Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním rakcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicových 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 rakcinomu prsu: Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxele. 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 pivotní 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 farmakokineticé lékové interakce. Protože se atezolizumab s 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  $\geq 10\%$  pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U  $\geq 5\%$  pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem), hypertyreóza a perikardiální poruchy. U  $\geq 1\%$  pacientů se vyskytly:

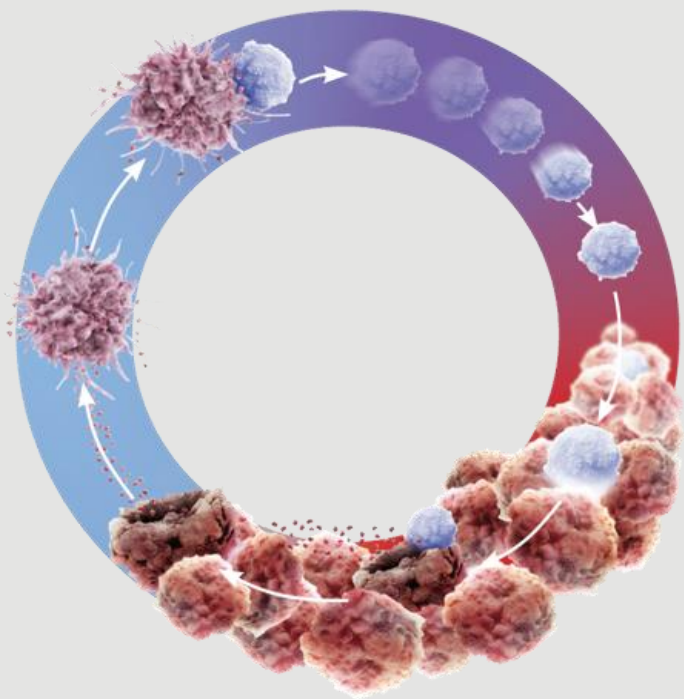
insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida, těžké kožní nežádoucí účinky, pareza lícního nervu a myelitida. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. Těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním 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 lidešského 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 uchování: Uchovávejte v chladničce (2 ° C - 8 ° C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, 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 SÚKL: 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 rakcinomu 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 pemtrexedem a platinovým derivátem, 3) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným rakcinomem plic s vysokým rizikem recurence 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 resekcí a chemoterapii na bázi platinu, 4) v kombinaci s bevacizumabem v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním rakcinomem 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 SÚKL: 0238583) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění\* v kombinaci s etoposidem a karboplatinou v první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým stádiem malobuněčného rakcinomu plic (ES-SCLC) Detailní podmínky úhrady viz [www.sukl.cz](http://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](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com)

\* Všechny změny v informacích o léčivém přípravku.

M-CZ-00001107



# CIT Akademie

---

Společně měníme budoucnost  
*protinádorové imunoterapie*