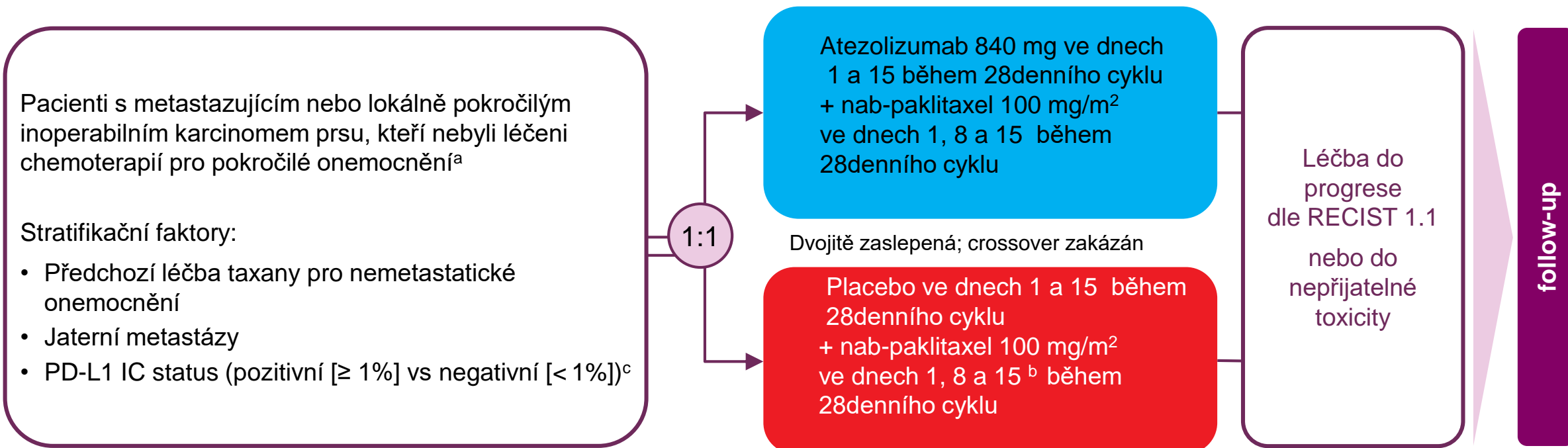


# **Protinádorová imunoterapie v léčbě triple negativního karcinomu prsu**

## **IMpassion130**

# Design studie IMpassion130<sup>1</sup>



Společné primární cílové parametry účinnosti zahrnovaly zkoušejícím lékařem posuzované přežití bez progresse (PFS) v populaci ITT a u pacientů s nádory s PD-L1 expresí  $\geq 1\%$  dle kritérií RECIST v1.1 a také celkové přežití (OS) v populaci ITT a u pacientů s nádory s PD-L1 expresí  $\geq 1\%$ <sup>1</sup>.

Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) dle kritérií RECIST v1.1<sup>1</sup>.

M-CZ-00001204

<sup>a</sup> Prior chemotherapy in the curative setting allowed if treatment-free interval  $\geq 12$  months. <sup>b</sup> 28-day cycle. <sup>c</sup> Centrally evaluated per VENTANA SP142 IHC assay.  
IC - tumor infiltrující imunitní buňky

# Design studie IMpassion130<sup>1</sup>



<b>Stratifikační faktory</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Přítomnost jaterních metastáz</li><li>• Předchozí léčba taxany pro nemetastatické onemocnění</li><li>• PD-L1 IC status pozitivní [<math>\geq 1\%</math>] vs negativní [<math>&lt; 1\%</math>]</li></ul>
<b>Ko-primární cíle</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PFS (RECIST 1.1)</li><li>• OS</li></ul>
<b>Sekundární cíle</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ORR</li><li>• DoR (RECIST1.1)</li><li>• HRQoL (pacientem hlášený celkový zdravotní stav/kvalita života souvisejí se zdravím)</li></ul>
<b>Bezpečnost</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bezpečnost a tolerabilita kombinace atezolizumab + nab-paklitaxel</li></ul>

IC = tumor infiltrující imunitní buňky ORR = objektivní míra odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu, TNBC – triple negativní karcinom prsu, DoR – doba trvání odpovědi

# Vstupní charakteristiky studie IMpassion130<sup>1</sup>



Charakteristika	Atezolizumab + nab-paklitaxel (N=451)	Placebo + nab-paklitaxel (N=451)
Medián věku (rozpětí), věk	55 (20–82)	56 (26–86)
Žena, n (%)	448 (99)	450 (100)
Populace, n (%)		
• Běloši	308 (68)	301 (67)
• Asiaté	85 (19)	76 (17)
• Afroameričané	26 (6)	33 (7)
• Ostatní	20 (4)	26 (6)
ECOG PS, n (%)		
• 0	256 (57)	270 (60)
• 1	193 (43)	179 (40)
Předchozí (neo)adjuvantní léčba, n (%)	284 (63)	286 (63)
• Předchozí léčba taxany	231 (51)	230 (51)
• Předchozí léčba antracykliny	243 (54)	242 (54)

Charakteristika	Atezolizumab + nab-paklitaxel (N=451)	Placebo + nab-paklitaxel (N=451)
Metastatické onemocnění, n (%)	404 (90)	408 (91)
Počet zasažených lokalit, n (%)		
• 0–3	332 (74)	341 (76)
• ≥4	118 (26)	108 (24)
Lokalizace metastáz, n (%)		
• Plíce	226 (50)	242 (54)
• Kostí	145 (32)	141 (31)
• Játra	126 (28)	118 (26)
• Mozek	30 (7)	31 (7)
• Lymfatické uzliny	33 (7)	23 (5)
PD-L1+ (IC), n (%)	185 (41)	184 (41)

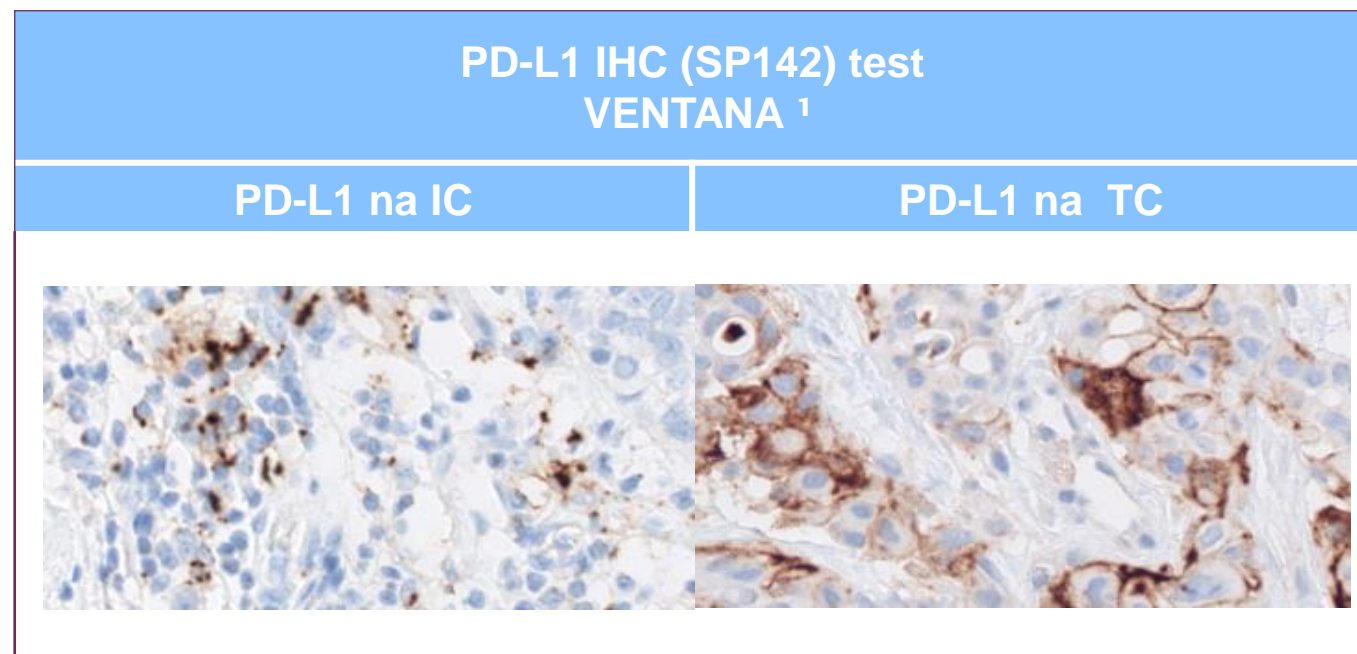
## Stratifikační faktory

- Přítomnost jaterních metastáz
- Předchozí léčba taxany pro nemetastatické onemocnění
- PD-L1 IC status pozitivní [≥1%] vs negativní [<1%]

# Algoritmus hodnocení ve studii IMpassion130 při použití testu Ventana SP142 a hodnocení PD-L1 na imunitních buňkách<sup>1,2</sup>



Ve studii IMpassion130 byla potvrzena exprese PD-L1 u **41% pacientů** (definováno jako exprese PD-L1  $\geq 1\%$  na tumor infiltrujících imunitních buňkách)<sup>2</sup>



PD-L1 IC  $>1\%$ <sup>1</sup>

PD-L1 IC skórovací kritéria <sup>2</sup>	
IC	% plochy nádoru
IC0	$<1\%$
IC1	$\geq 1\%$ a $<5\%$
IC2	$\geq 5\%$ a $<10\%$
IC3	$\geq 10\%$

M-CZ-00001204

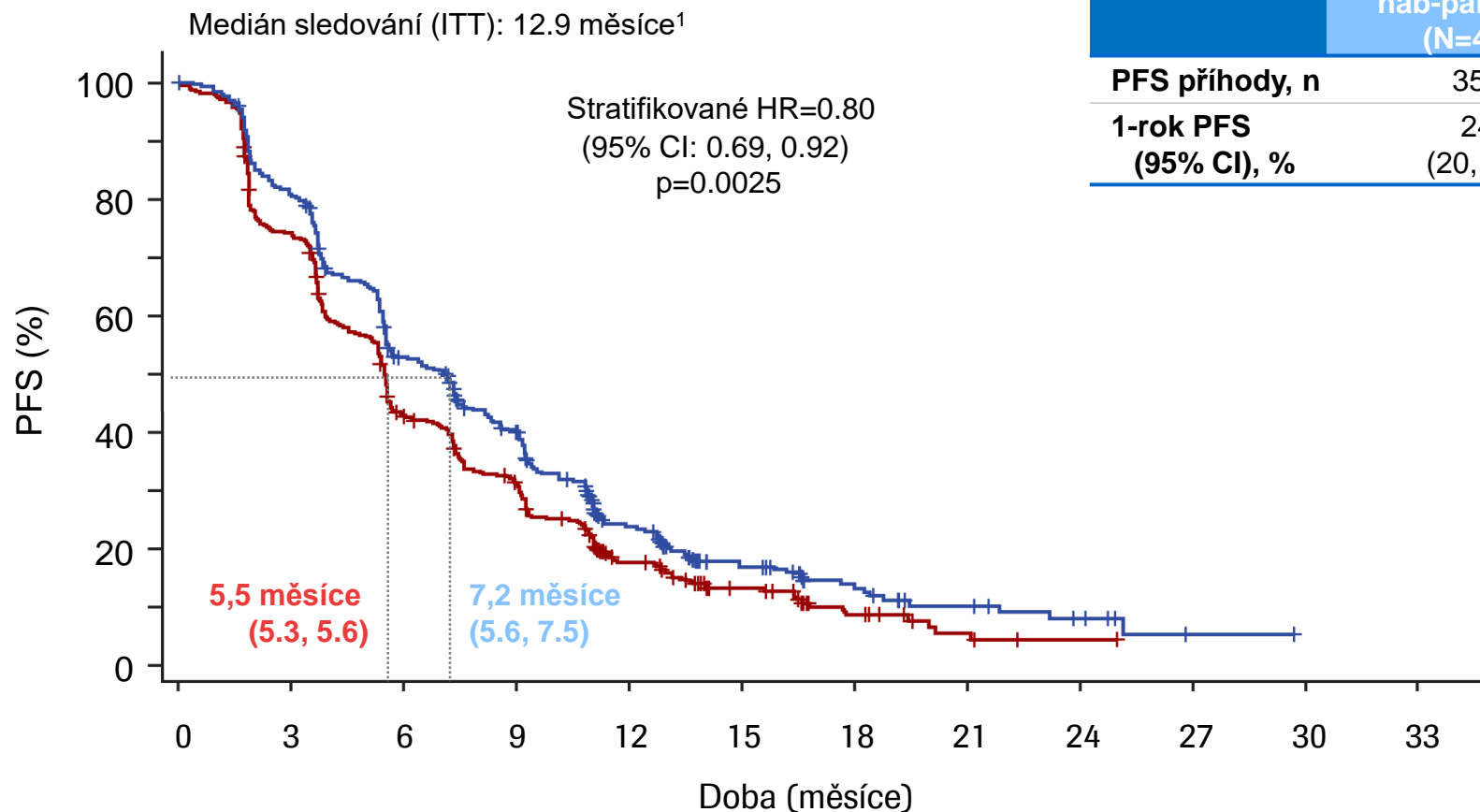
IC – imunitní buňky, TC – tumorové buňky, IHC- imunohistochemie

1. Emens, et al. SABCS 2018 (Abstract GS1-04), 2. P. Schmid, S.Adams, H.S.Rugo, A Schneeweiss et al; Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple- Negative Breast Cancer; N Engl J Med 2018,379:2108-21.(Supplementary appendix)

# Prodloužení PFS na 7,2 měsíce u ITT populace<sup>1</sup>



První interim analýza



	Atezolizumab + nab-paclitaxel (N=451)	Placebo + nab-paclitaxel (N=451)
PFS příhody, n	358	378
1-rok PFS (95% CI), %	24 (20, 28)	18 (14, 21)

Počet pacientů v riziku:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Atezolizumab + nab-paclitaxel	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE	NE
Placebo + nab-paclitaxel	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE	NE

Data cut-off: 17 April 2018.

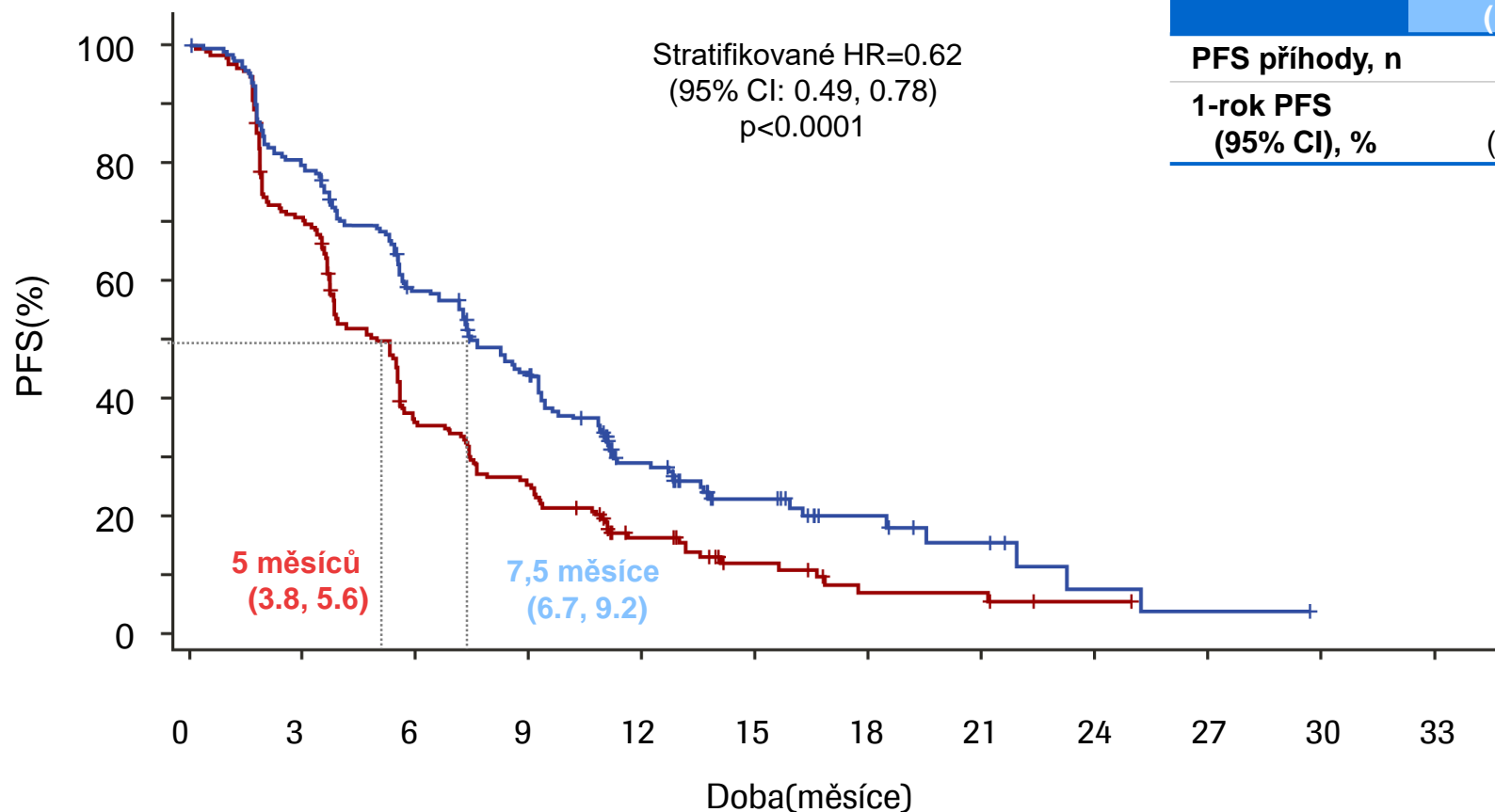
1. P. Schmid, S.Adams, H.S.Rugo, A Schneeweiss et al; Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple- Negative Breast Cancer; N Engl J Med 2018;379:2108-21.(Supplementary appendix)

# Prodloužení PFS na 7,5 měsíce u PD-L1+ populace<sup>1</sup>



První interim analýza

Medián sledování (PD-L1): 12.9 měsíce<sup>1</sup>

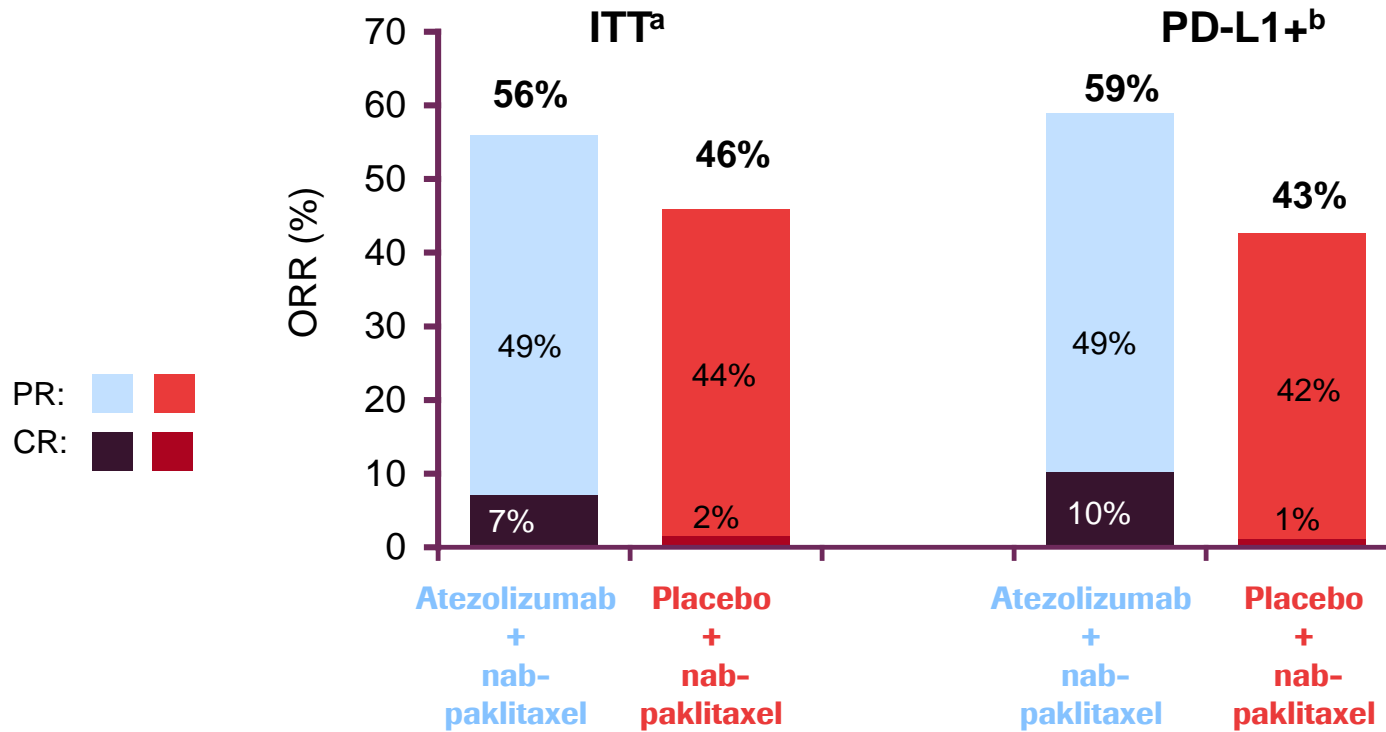


	Atezolizumab + nab-paclitaxel (N=185)	Placebo + nab-paclitaxel (N=184)
<b>PFS příhody, n</b>	138	157
<b>1-rok PFS (95% CI), %</b>	29 (22, 36)	16 (11, 22)

Počet pacientů v riziku:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
<b>Atezolizumab + nab-paclitaxel</b>	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
<b>Placebo + nab-paclitaxel</b>	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

# Četnost odpovědí ve studii IMpassion130 (data z primární analýzy)<sup>1,2</sup>



Počet odpovědí, n (%) <sup>c</sup>	78 (31)	52 (25)	39 (36)	19 (24) <sup>1</sup>
DoR, medián (95% CI), měsíce	7.4 (6.9, 9.0)	5.6 (5.5, 6.9)	8.5 (7.3, 9.7)	5.5 (3.7, 7.1)

M-CZ-00001204

Data cut-off: 17 April 2018. Objective response-evaluable patients: <sup>a</sup>450 in TECENTRIQ + nab-P arm and 449 in placebo + nab-P arm

<sup>b</sup>185 in TECENTRIQ + nab-P arm and 183 in placebo + nab-P arm. <sup>c</sup>No death or PD PR –parciální odpověď, CR – kompletní odpověď

1. ESMO 2018 LBA1\_PR IMpassion130, 2. P. Schmid, S.Adams, H.S.Rugo, A Schneeweiss et al; Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple- Negative Breast Cancer; N Engl J Med 2018,379:2108-21.(Supplementary appendix)

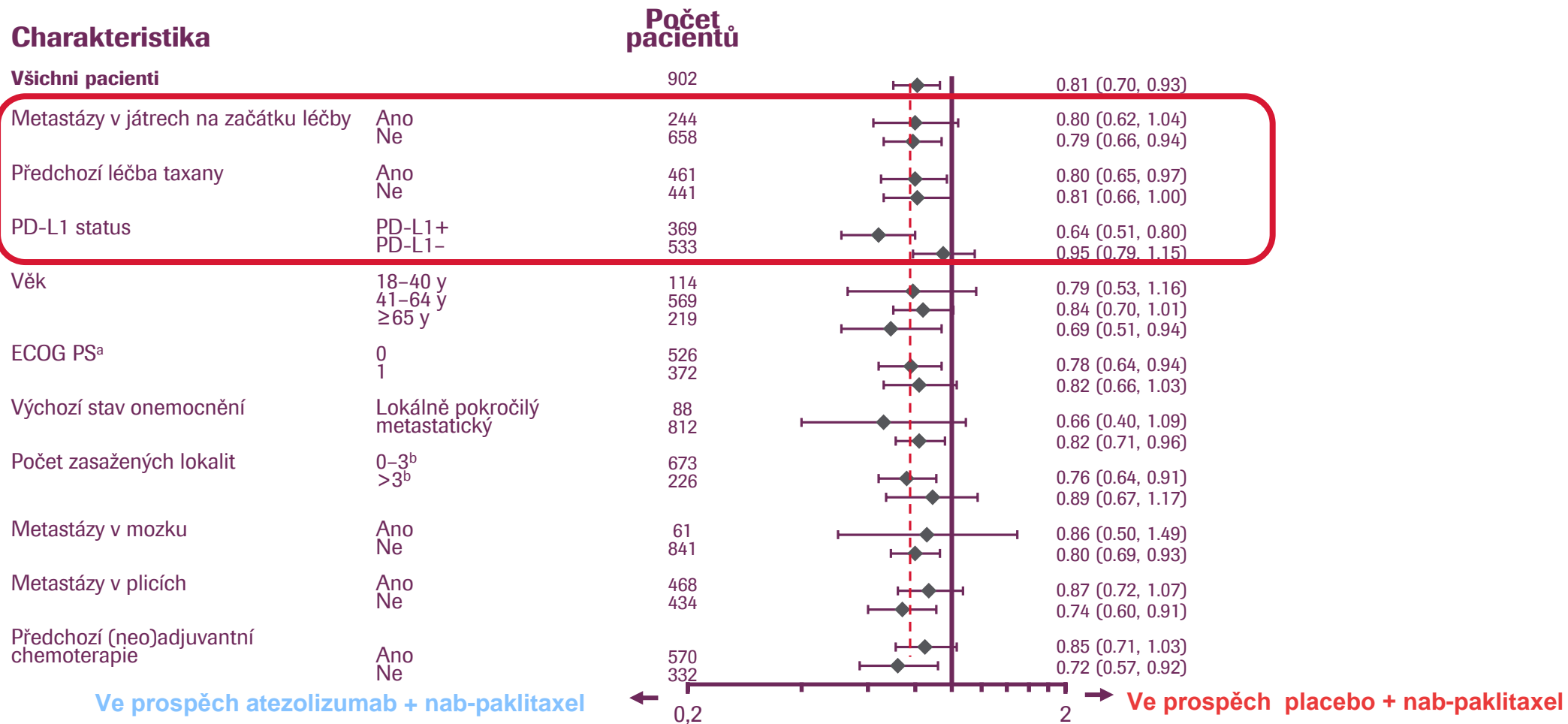


# PFS analýza dle podskupin : ITT populace<sup>1,2</sup>



## Stratifikační faktory:

- metastázy v játrech
- předchozí léčba taxany
- PD-L1 status



M-CZ-00001204

Data cut-off: 17 April 2018.

Unstratified HRs are shown; 95% CIs are plotted as error bars. Dashed vertical line represents value in ITT population

<sup>a</sup>Patients with ECOG PS 2 not plotted. <sup>b</sup>Excludes patients with unknown/other values

# Dispozice pacientů ve finální analýze

**První interim analýza (59% IF)**  
 12.9 měsíců mediánu FU  
 43% úmrtí v ITT populaci

**Druhá interim analýza (80% IF)**  
 18.0 měsíců medián FU  
 59% úmrtí v ITT populaci

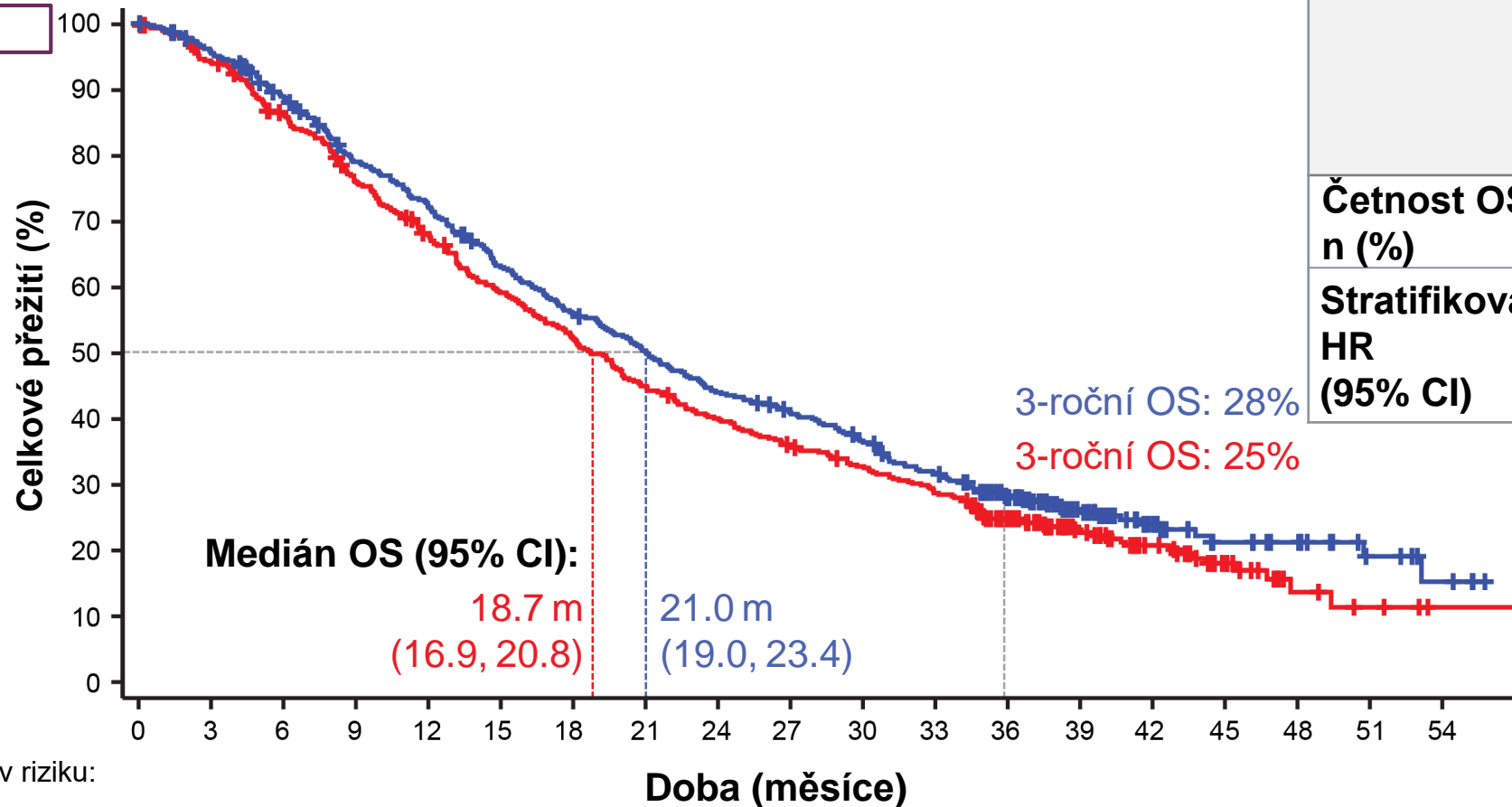
	Finální analýza ITT populace	
	Atezolizumab + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 451)	Placebo + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 451)
<b>Pacienti ve studii, n (%)</b>		
Pokračují v léčbě	27 (6)	8 (2)
Na živu ve follow-up	68 (15)	78 (17)
<b>Pacienti, kteří ukončili studii, n (%)</b>		
Úmrtí	322 (71)	344 (76)
Ztraceni ve follow-upu	34 (8)	21 (5)
<b>Median follow-upu, měsíce</b>	19.7	18.0

# Finální analýza

## Prodloužení OS na 21 měsíců u ITT populace



Finální analýza



	ITT populace	
	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 451)	Placebo + nab-paclitaxel (n = 451)
Četnost OS, n (%)	322 (71)	344 (76)
Stratifikované HR (95% CI)	0.87 (0.75, 1.02) P = 0.077	

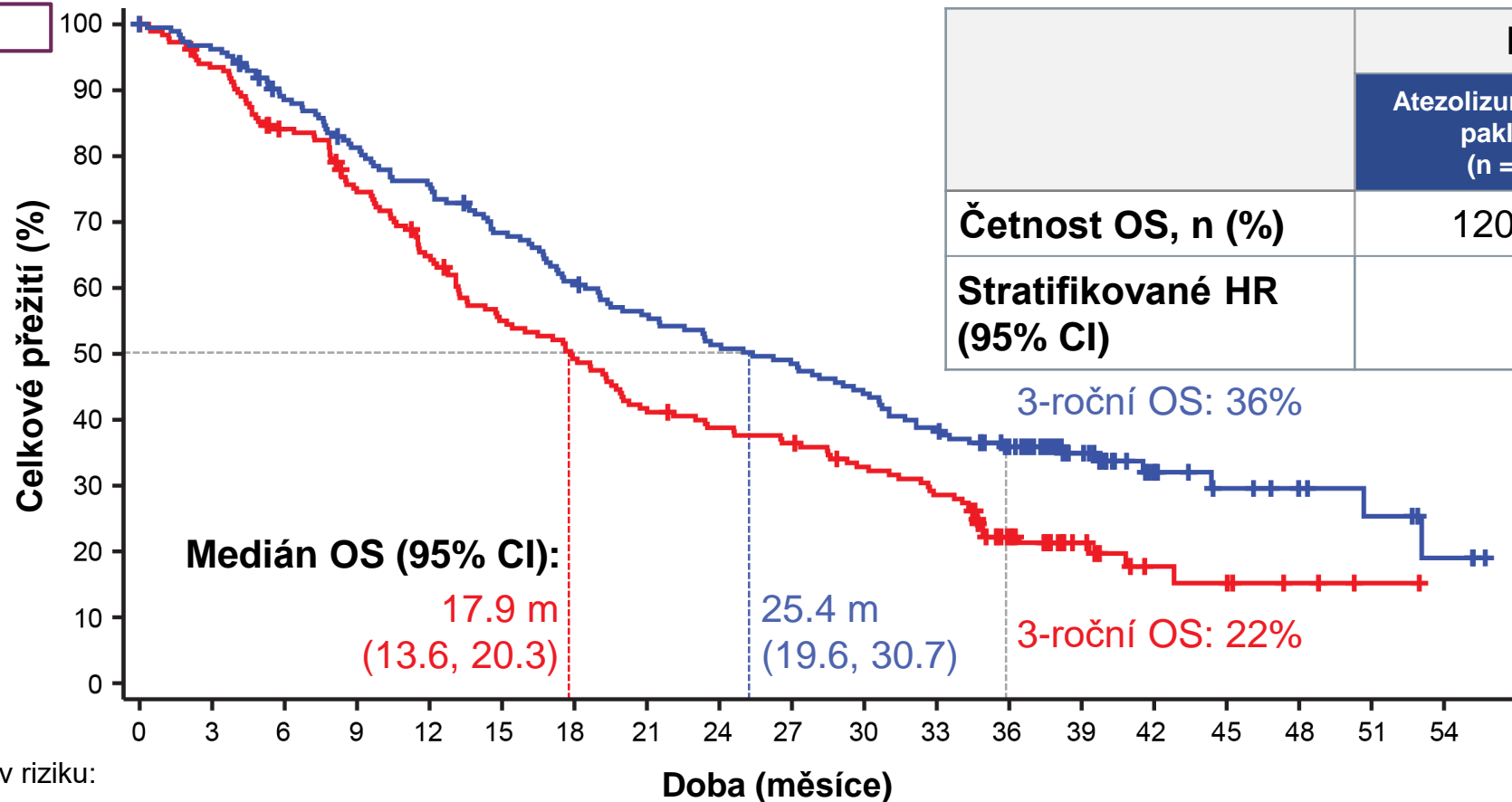
M-CZ-00001204

# Finální analýza

## Prodloužení OS u PD-L1+ populace



Finální analýza



Počet pacientů v riziku:

A + nP	185	177	160	145	135	121	108	98	90	86	77	67	56	32	17	11	9	6	3
P + nP	184	170	150	132	113	95	85	72	66	62	54	47	28	14	7	6	3	1	NE

Data cut-off, 14 April 2020. NE, not estimable.

<sup>a</sup> P value not displayed since OS in the PD-L1+ population was not formally tested due to the hierarchical study design.

Emens LA. ESMO 2020.  
 IMpassion130 Final OS.

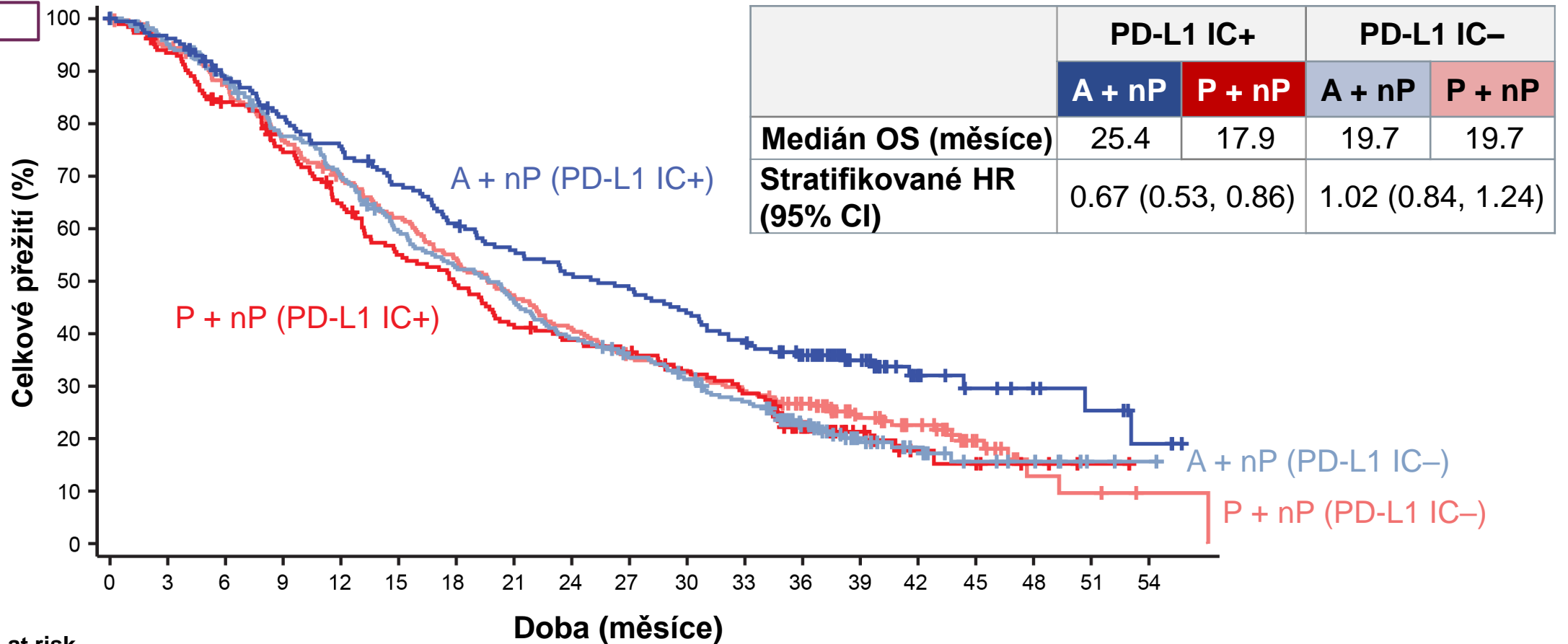
M-CZ-00001204

# Finální analýza



## Porovnání OS v PD-L1+ a PD-L1- populaci

Finální analýza



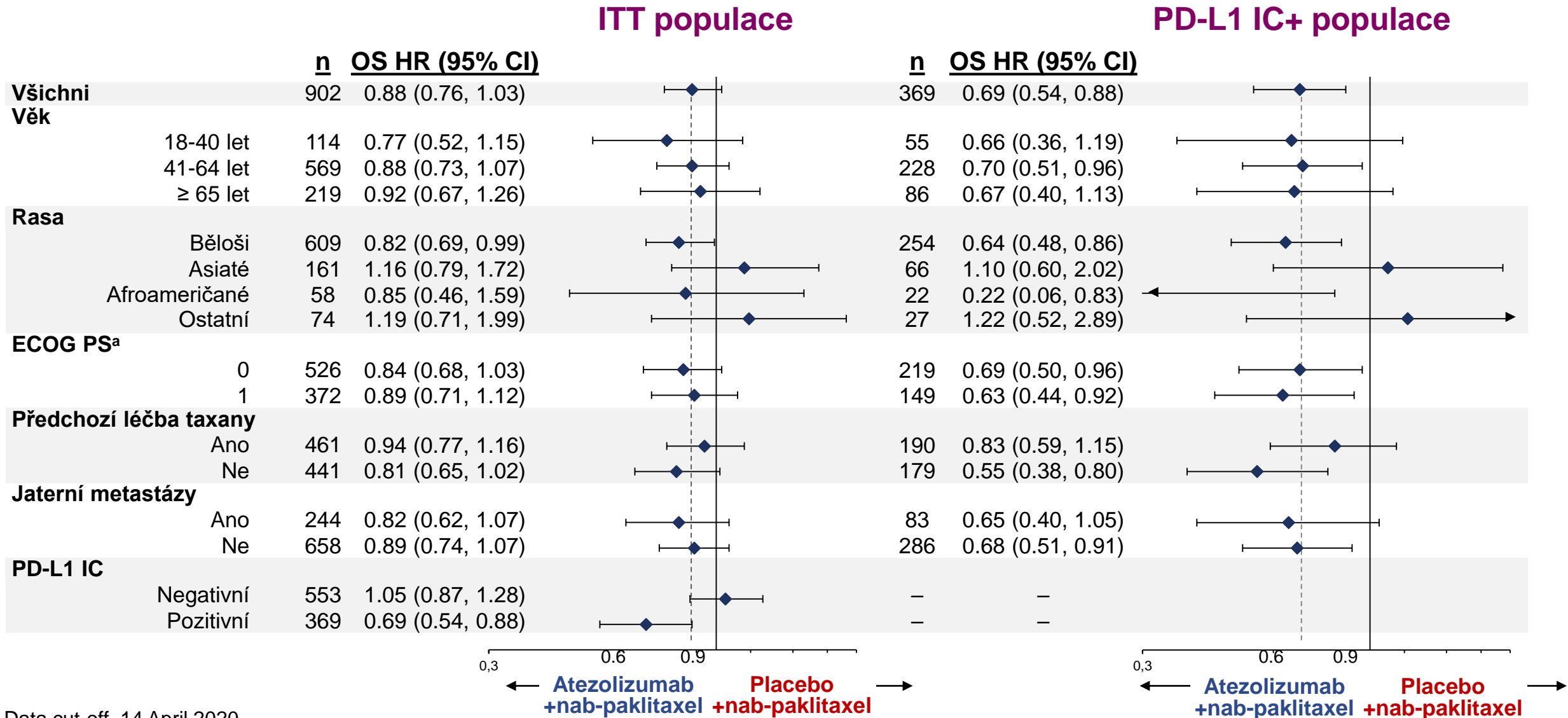
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
A + nP (PD-L1 IC+)	185	177	160	145	135	121	108	98	90	86	77	67	56	32	17	11	9	6	3
A + nP (PD-L1 IC-)	266	249	229	197	177	149	132	116	98	86	75	63	43	26	16	9	7	2	1
P + nP (PD-L1 IC+)	184	170	150	132	113	95	85	72	66	62	54	47	28	14	7	6	3	1	NE
P + nP (PD-L1 IC-)	267	250	229	200	181	160	140	122	106	91	84	74	61	38	28	14	4	3	1

Data cut-off, 14 April 2020.

Emens LA. ESMO 2020.  
 IMpassion130 Final OS.

M-CZ-00001204

# Finální analýza- Porovnání OS v podskupinách pacientů



Data cut-off, 14 April 2020.

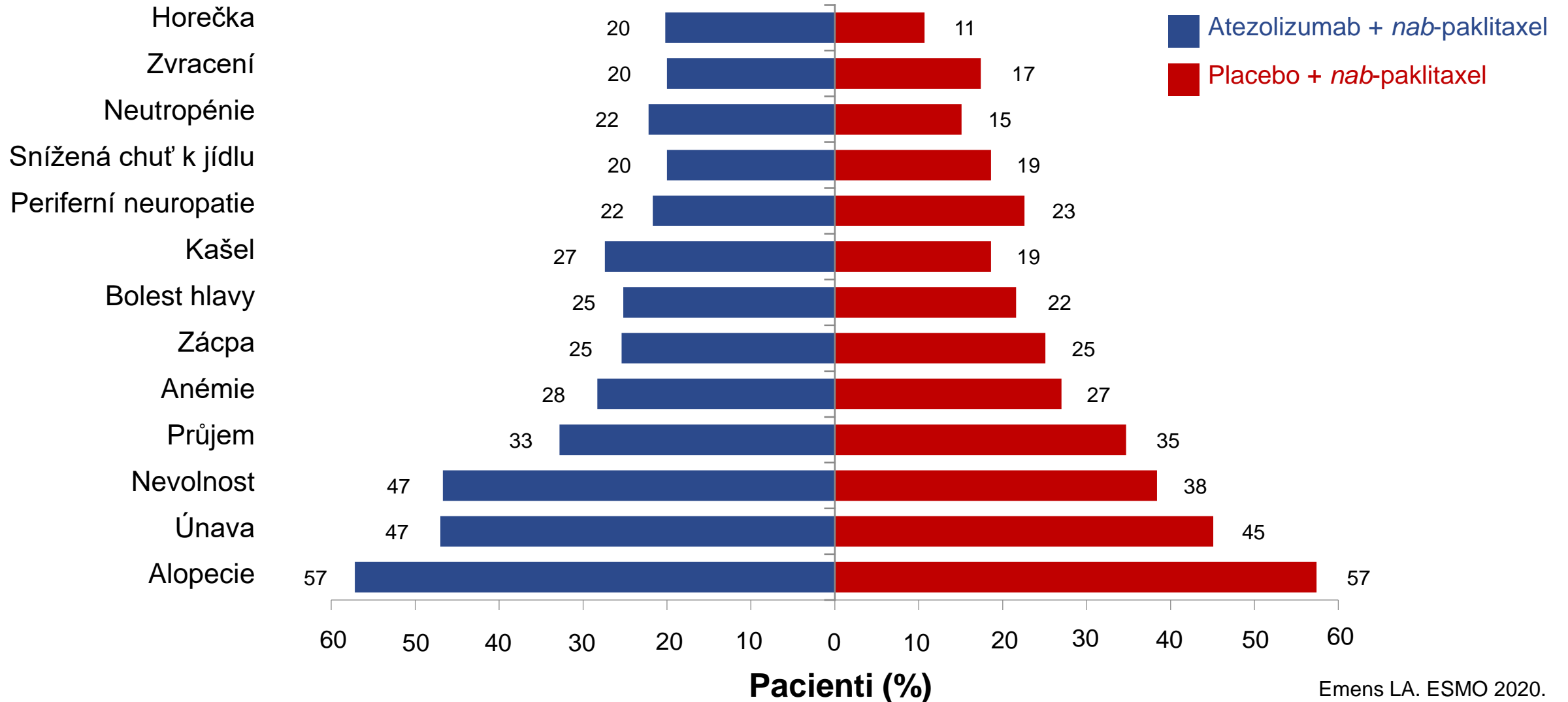
Dashed line refers to all-patient or PD-L1 IC+ HR. <sup>a</sup> Patients with PS 2 or missing status (n = 2 each) not shown.

# Finální analýza- IMpassion130 bezpečnostní data

Populace <sup>a</sup>	Atezolizumab + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 460)		Placebo + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 430)	
	Atezolizumab	<i>nab</i> -paklitaxel	Placebo	<i>nab</i> -paklitaxel
<b>Délka léčby, n (%)</b>				
Méně než 24 měsíců	60 (13)	35 (8)	19 (4)	14 (3)
Více než 24 měsíců	38 (8)	22 (5)	3 (1)	6 (1)
<b>Úmrtí</b>	322 (70)		337 (78)	
<b>Všechny stupně AEs<sup>b</sup></b>	457 (99)		421 (98)	
<b>Stupeň 3-4</b>	233 (51)		183 (43)	
Treatment-related Grade 3/4 AEs	191 (42)		129 (30)	
<b>Stupeň 5 AEs</b>	6 (1)		3 (1)	
Treatment-related Grade 5 AEs <sup>c</sup>	2 (< 1)		1 (< 1)	
<b>Závažné AEs</b>	110 (24)		80 (19)	
Treatment-related serious AEs	58 (13)		31 (7)	
<b>AE vedoucí k redukci dávky nebo přerušení<sup>d</sup></b>	88 (19)		36 (8)	
- Atezolizumabu nebo placeba	37 (8)		4 (1)	
- Nab-paklitaxelu	85 (19)		36 (8)	
<b>AESI<sup>e</sup></b>	270 (59)		179 (42)	
<b>Stupeň 3-4 AESI</b>	39 (9)		20 (5)	

AE, adverse event; AESI, AE of special interest. <sup>a</sup> Patients who received any amount of any study drug. <sup>b</sup> No confirmed or suspected COVID-19 AEs were reported. <sup>c</sup> Grade 5 AEs: autoimmune hepatitis (A), septic shock, (A + nP) hepatic failure (P + nP). <sup>d</sup> Most commonly due to neuropathy. <sup>e</sup> Sponsor defined based on immune-mediated risks of atezolizumab and other in-class agents.

# Finální analýza- Nejčastější nežádoucí účinky- incidence $\geq 20\%$



M-CZ-00001204



# Finální analýza- Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

AE, n (%) <sup>a</sup>	Atezolizumab + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 460)		Placebo + <i>nab</i> -paklitaxel (n = 430)	
	Všechny stupně	Stupeň 3-4	Všechny stupně	Stupeň 3-4
Hepatitida (diagnosis) <sup>b</sup>	11 (2)	7 (2)	7 (2)	1 (< 1)
Hypotyreóza	84 (18)	0	19 (4)	0
Hypertyreóza	22 (5)	1 (< 1)	5 (1)	0
Nedostatek adrenalinu	5 (1)	1 (< 1)	0	0
Pneumonita	18 (4)	2 (< 1)	1 (< 1)	0
Kolitida	7 (2)	2 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
Pankreatitida <sup>c</sup>	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Diabetes mellitus	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
Hypofyzitida	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Myozitida	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Vyrážka	165 (36)	5 (1)	112 (26)	2 (1)
Reakce související s infuzí	4 (1)	1 (< 1)	3 (1)	0

<sup>a</sup> Grouped MedDRA preferred terms. <sup>b</sup> Sponsor-defined group of terms representing events suggestive of hepatitis.

<sup>c</sup> Enzyme elevations only.

- Kombinace atezolizumab + nab-paklitaxel **prodloužila celkové přežití** pacientům s mTNBC a PD-L1 expresí<sup>1</sup>
  - Finální analýza ukázala **zlepšení mediánu celkového přežití o 7,5 měsíce** u ramene s atezolizumabem a nab-paklitaxelem, HR 0.67(95%CI:0.53,0.86)<sup>6</sup>
- Léčba kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel byla dobře snášena, nebyly pozorovány žádné kumulativní toxicity a nové bezpečnostní signály<sup>1,2</sup>
- Exprese **PD-L1** na imunitních buňkách **predikuje významný klinický benefit** léčby kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel<sup>1,2,3</sup>
- Studie **IMpassion130** je první studií, která **prokázala klinicky významný benefit** léčby imunoterapií u pacientů s mTNBC v první linii léčby<sup>1,2</sup>
- **Imunoterapie je doporučena dle aktuální Modré knihy i NCCN guidelines k léčbě pacientů s mTNBC a PD-L1 expresí  $\geq 1\%$** <sup>4,5</sup>

# IMpassion130 - exploratorní post hoc analýza

---

Ve studii IMpassion130 byla exprese PD-L1 hodnocena metodou IHC na imunitních buňkách testem Ventana SP142<sup>1</sup>

Pro hodnocení PD-L1 exprese **u jiných indikací než TNBC** existují další dva jiné komerčně používané testy: Ventana SP263 a Dako 22C3<sup>1</sup>

Cílem post-hoc analýzy bylo zjištění zdali tyto testy:

- srovnatelně identifikují PD-L1 pozitivní pacienty
- srovnatelně identifikují pacienty profitující z léčby kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel<sup>1</sup>.

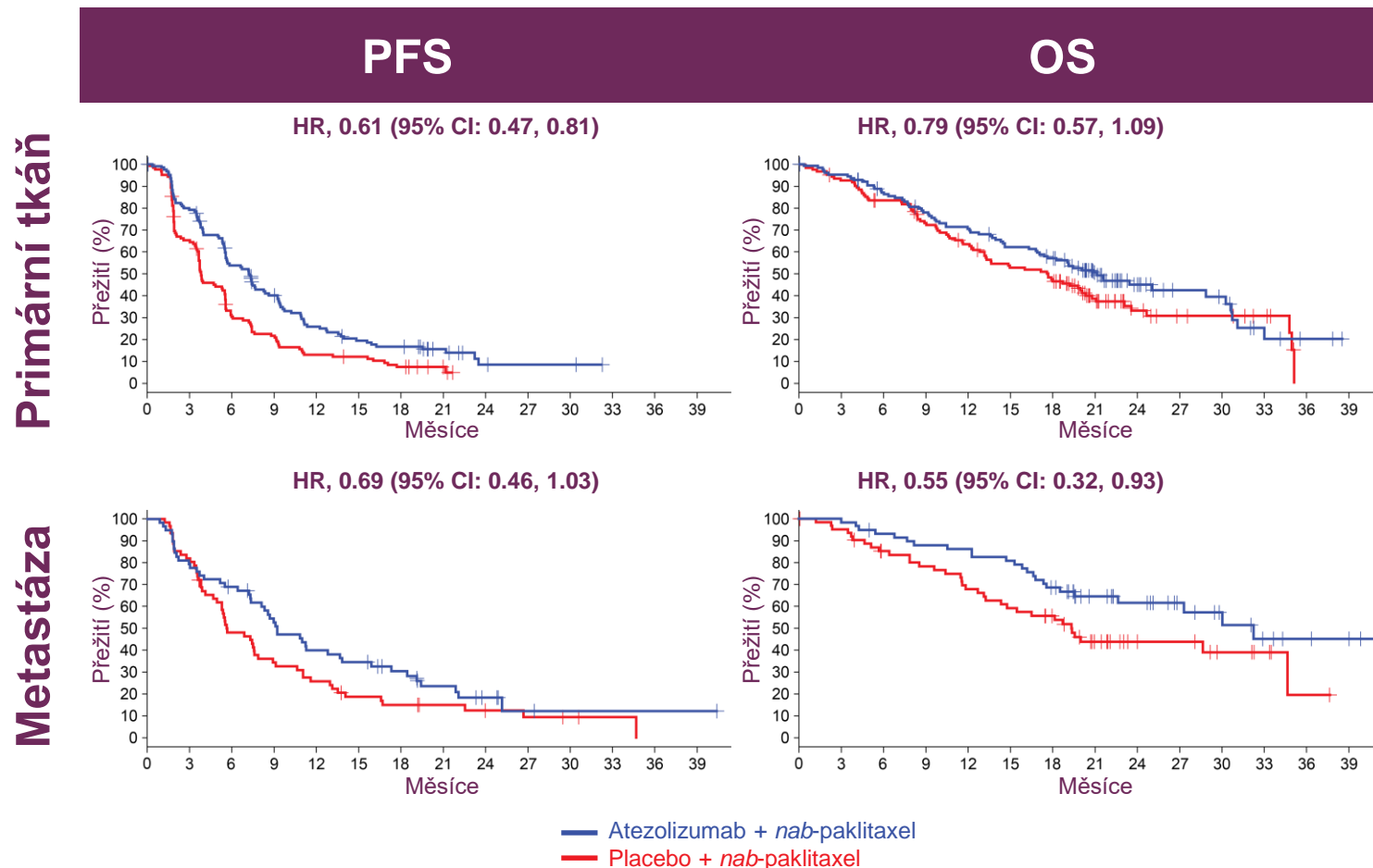
Další cíl:

- analýza klinické aktivity vzhledem k původu vzorku (primární tkáň vs. metastáza)<sup>1</sup>

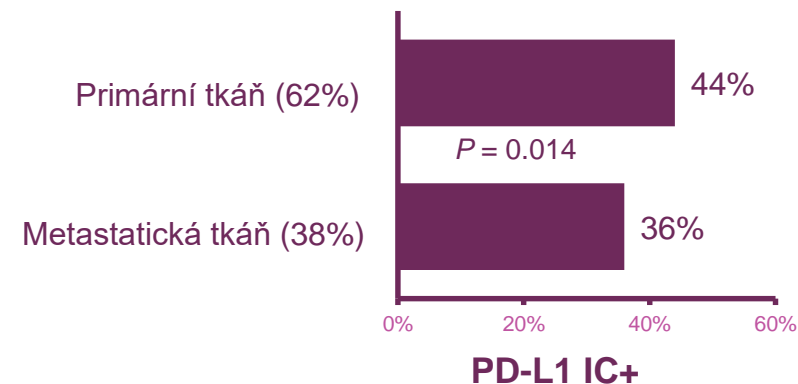
# PD-L1 status: primární tkáň vs metastáza<sup>1</sup>



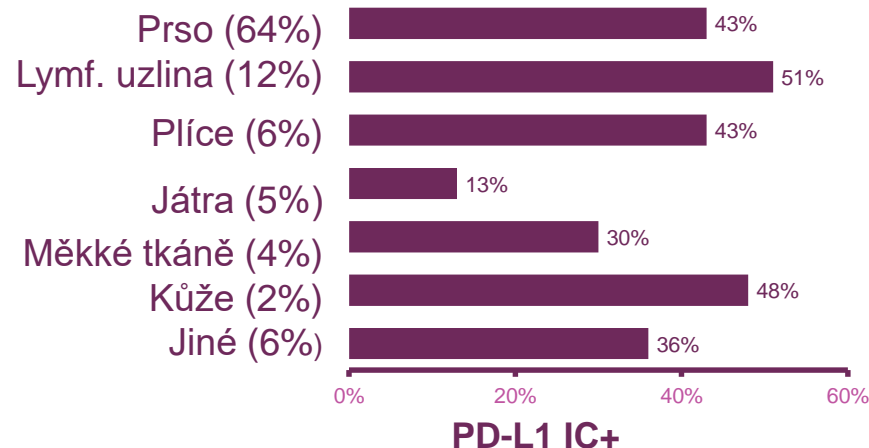
## Účinnost u PD-L1 IC+



## PD-L1 status dle primární tkáně vs metastáza<sup>a</sup>



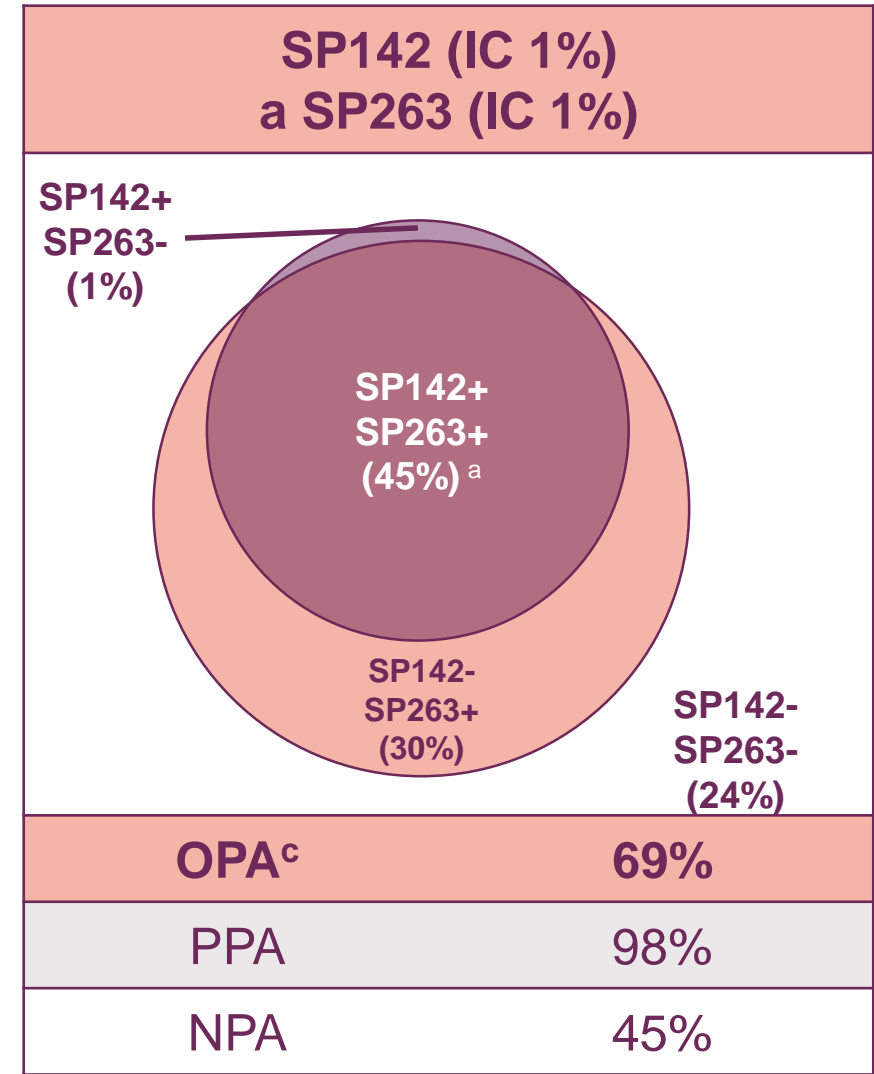
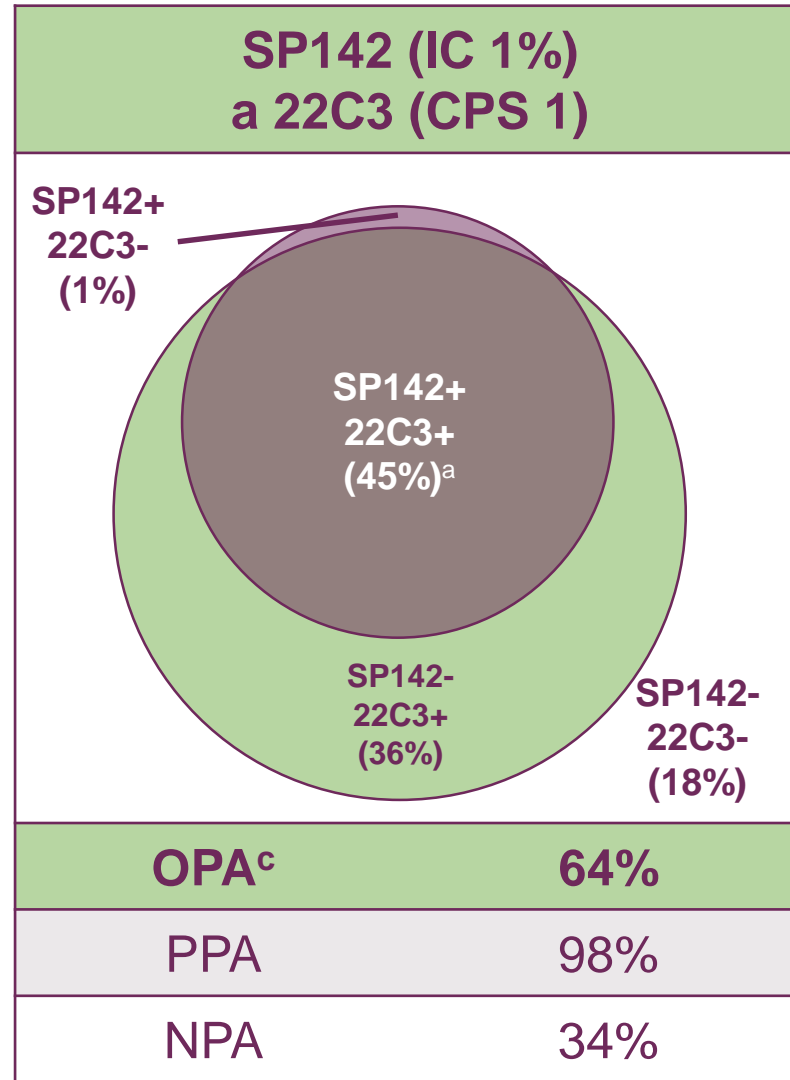
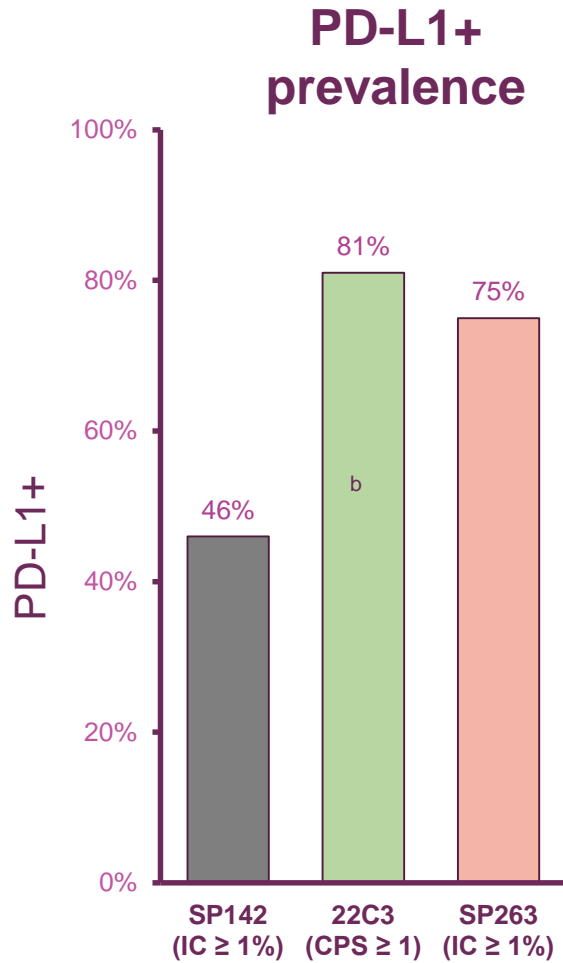
## PD-L1 status dle anatomického umístění<sup>a</sup>



Medián doby odběru vzorku do randomizace: 61 dní

<sup>a</sup> Evaluable population (n = 901). PD-L1 IC+: PD-L1 in  $\geq 1\%$  of IC as percentage of tumour area assessed with the VENTANA SP142 assay. HRs adjusted for prior taxanes, presence of liver metastases, age and ECOG PS. No major differences were observed for clinical benefit in samples collected within 61 days of randomization or beyond that period (Emens, et al, manuscript in preparation).

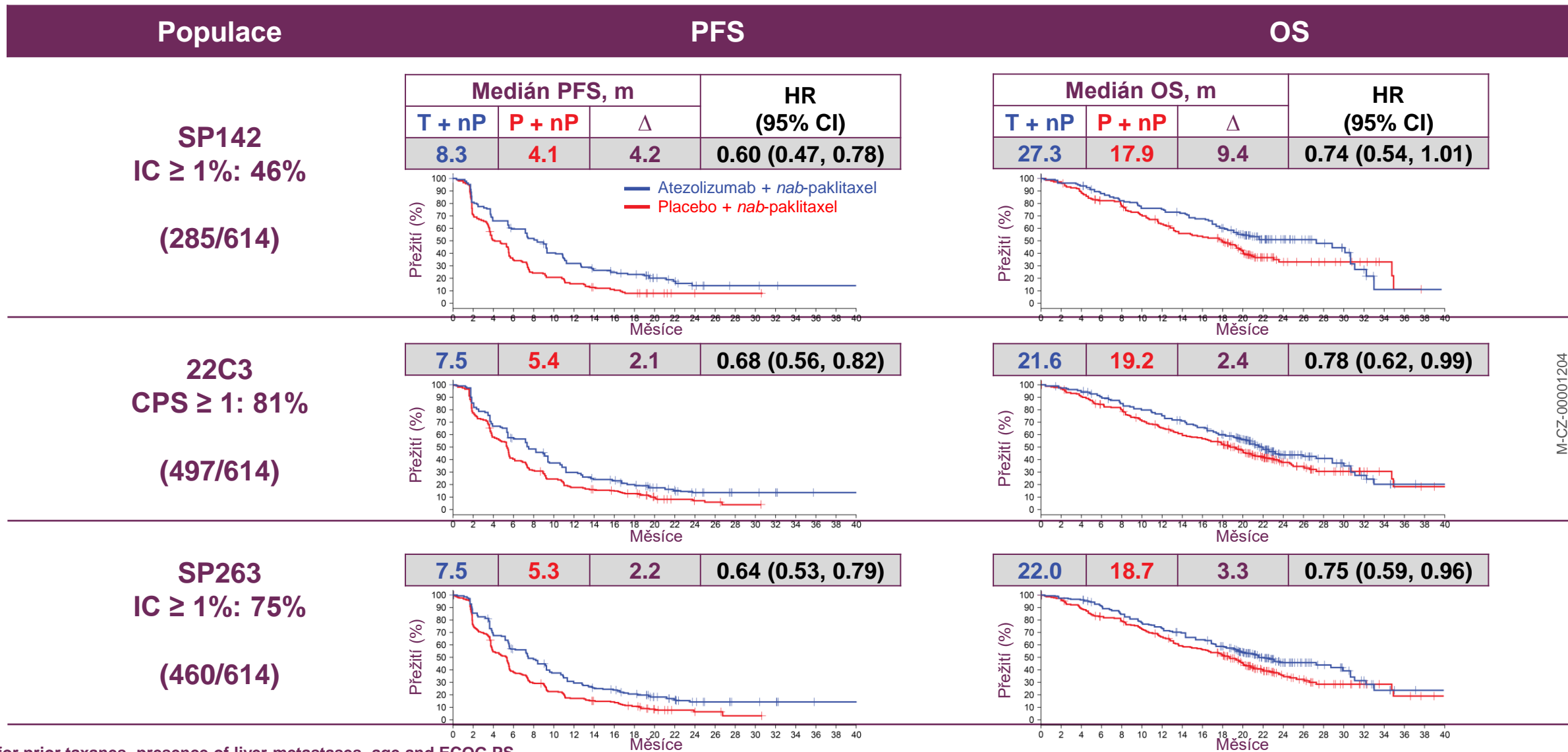
# PD-L1 IHC testy: prevalence a analytická konkordance<sup>1</sup>



M-CZ-00001204

NPA, negative percentage agreement; OPA, overall percentage agreement; PPA, positive percentage agreement.  
<sup>a</sup> > 97% of SP142+ samples included in 22C3+ or SP263+ samples. <sup>b</sup> Compared with 41% in ITT (Schmid, *New Engl J Med* 2018).  
<sup>c</sup> ≥ 90% OPA, PPA and NPA required for analytical concordance.

# Klinické výsledky u PD-L1+ populace dle testů SP142 (IC 1%), 22C3 (CPS 1) a SP263 (IC 1%)<sup>1</sup>

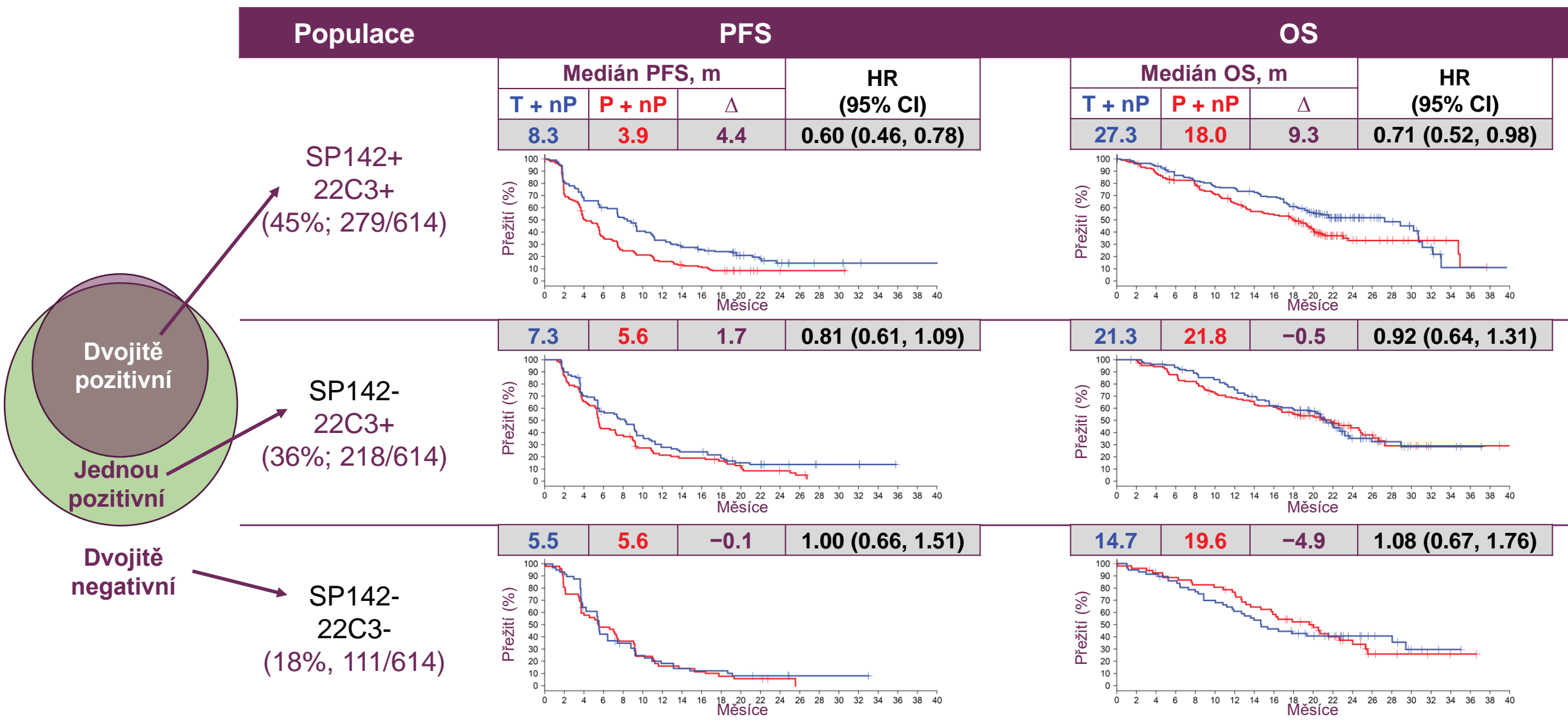


M-CZ-00001204

HR adjusted for prior taxanes, presence of liver metastases, age and ECOG PS.

1. Rugo et al. Abstract 6571 IMpassion130 PD-L1 IHC

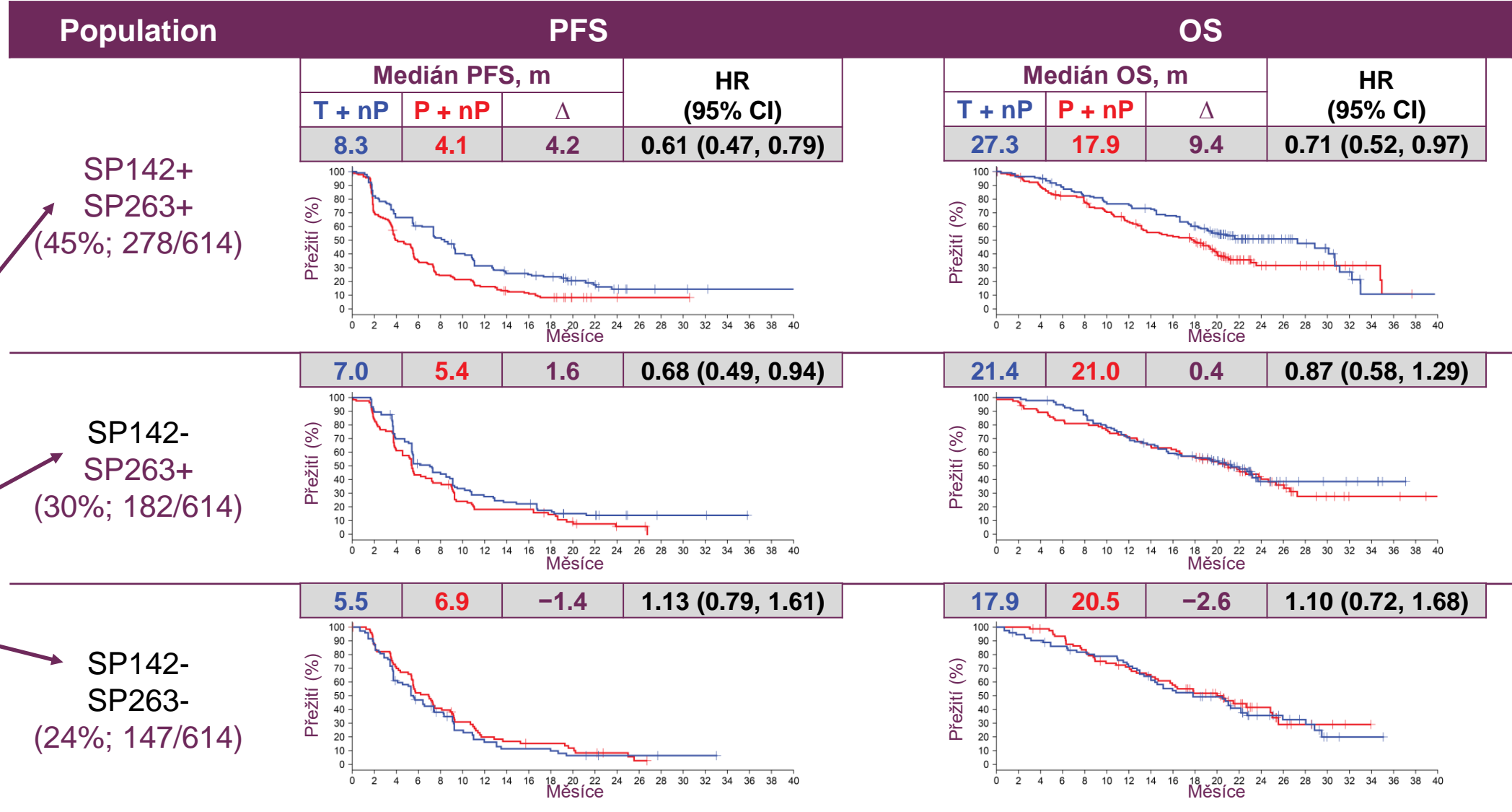
# Klinické výsledky u BEP (biomarker-evaluable population) subpopulace dle SP142 (IC 1%) a 22C3 (CPS 1) <sup>1</sup>



M-CZ-00001204

Double positive: SP142 IC ≥ 1%, 22C3 CPS ≥ 1; single positive: SP142 IC < 1%, 22C3 CPS ≥ 1; double negative: SP142 IC < 1%, 22C3 CPS < 1. HR adjusted for prior taxanes, presence of liver metastases, age and ECOG PS.

# Klinické výsledky u BEP subpopulace dle SP142 (IC 1%) a SP263 (IC 1%) <sup>1</sup>



M-CZ-0001204

Double positive: SP142 IC ≥ 1%, SP263 IC ≥ 1%; single positive: SP142 IC < 1%, SP263 IC ≥ 1%; double negative: SP142 IC < 1%, SP263 IC < 1%.

HR adjusted for prior taxanes, presence of liver metastases, age and ECOG PS.



- Klinický přínos kombinace atezolizumab + nab-paklitaxel je potvrzen pro pacienty s expresí PD-L1 na IC stanovenou pomocí testu VENTANA SP142. <sup>1</sup>
  - Klinická aktivita byla pozorována v podskupině PD-L1 pozitivních pacientů dle testu VENTANA SP142 bez ohledu na původ vzorku - **benefit u vzorku z primárního nádoru i metastatické tkáně**<sup>1</sup>
  - Celkové procento shody 64% (22C3) a 69% (SP263) s testem SP142 ukázalo, že testy **NEJSOU EKVIVALENTNÍ** <sup>1</sup>
  - PD-L1 IHC testy 22C3 a SP263 identifikují širší populaci pacientů při hodnocení positivity exprese PD-L1 za použití standardních mezních hodnot (22C3 (CPS  $\geq$  1) a SP263 (IC  $\geq$  1%)) <sup>1</sup>
- **Stanovení exprese PD-L1  $\geq$  1 % testem VENTANA SP142 nejpřesněji definuje pacienty, kteří mohou mít prospěch z léčby kombinací atezolizumab +nab-paklitaxel<sup>1</sup>**

**Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg a 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 nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5\%$ . *\*Časně stadium nemalobuněčného karcinomu 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 resekcii 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. *Hepatoceulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzívali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq 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\* (bližší viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq 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, střídávané 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 neznárodné toxicitě (bližší 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 snadnější zpětné zjištělnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných 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 podmíněné 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. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných 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) léčených atezolizumabem 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 pivozní 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 podmíněných 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, bolest zad, zvracení, infekce močových cest a bolest hlavy. 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 podmíněné 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) a hypertyreóza. U  $< 1\%$  pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně podmíněné 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 lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z hliníkové pryže a hliníkovým uzávěrem s šedým nebo tyrkysovým plastovým odtrhávacím víčkem obsahující 14 ml nebo 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Podmínky uchování:** 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. **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.sukl.cz>** **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 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 pemtrexedem a platinovým derivátem, 3) v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem 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 resekcii a chemoterapii na bázi platiny, 4) v kombinaci s bevacizumabem v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neuzívali 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 karcinomu 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