

Atezolizumab a bevacizumab v léčbě hepatocelulárního karcinomu

Vokurka S.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Atezolizumab je molekula cílené imunomodulační imunoterapie – imunoglobulin IgG, humanizovaná monoklonální protilátka ze skupiny inhibitorů kontrolních bodů imunitní tolerance (tzv. checkpoint inhibitors), cílená proti antigenu PD-L1 (programmed cell death-1 ligand). Antigen, resp. ligand PD-L1, může být exprimován na povrchu nádorové buňky nebo nádor infiltrujících imunitních (dendritických) buněk a díky své vazbě na receptor PD-1 (programmed cell death-1 receptor) na povrchu T-lymfocytů inhibuje protinádorovou imunitní cytotoxickou reakci a tvorbu cytokinů. Svou vazbou na PD-L1 atezolizumab zablokuje interakci vůči receptoru PD-1, a tak zablokuje inhibici protinádorové imunity a naopak navodí její reaktivaci [1].

Atezolizumab je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cis-platinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$; k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) po předchozí chemoterapii, přičemž pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) nebo přestavbami genu *ALK* má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu; v kombinaci s nab-paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (triple negative breast cancer – TNBC), jejichž nádory

mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění [2].

Bevacizumab je molekula cílené antiangiogenní imunoterapie – imunoglobulin IgG, humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti ligandu, resp. proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor A – VEGF-A). VEGF-A prostřednictvím vazby na adekvátní receptory VEGFR-1 a VEGFR-2 následnou stimulací navazujících signálních drah podporuje neovaskularizaci a vaskulární permeabilitu a tímto mechanismem se tak podílí na podpoře růstu nádorů. Díky vazbě bevacizumabu na VEGF je znemožněna vazba tohoto růstového faktoru, resp. ligandu, na receptory VEGFR na povrchu endoteliálních buněk, čímž i stimulace navazujících signálních drah a ve výsledku je tak inhibována novotvorba cév nádoru a jeho růst [3]. Terapie cílená proti VEGF také přispívá k podpoře efektu terapie s anti-PD-1 a anti-PD-L1 díky odblokování VEGF-zprostředkované imunosuprese a díky podpoře infiltrace T-lymfocytů do nádoru [4,5].

Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů v široké řadě malignit s přesně specifikovanými typy chemoterapie a další okolnosti, jednotlivě uvedené v kompletním znění SPC léčiva. Mezi základní indikační okruhy patří obecně: metastazující karcinom tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin; metastazující karcinom prsu v 1. linii léčby v kombinaci s paklitaxelem nebo kapecitabinem; neresekabilní pokročilý, metastazující nebo rekurentní nemalobuněčný plicní karcinom nedlaždi-

cový v 1. linii léčby v režimu s platinou nebo erlotinibem; pokročilý a/nebo metastazující karcinom ledviny v 1. linii léčby v kombinaci s interferonem alfa-2a; úvodní léčba nebo léčba rekurence pokročilého epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice v kombinaci s chemoterapií; přetrvávající, rekurentní nebo metastazující karcinom děložního čípku v kombinaci s chemoterapií [6].

Účinnost bevacizumabu a atezolizumabu u hepatocelulárního karcinomu Studie fáze I–II

Léčba s bevacizumabem v rámci studií fáze II u pacientů s pokročilým karcinomem jater dosahovala v monoterapii léčebné odpovědi 13–14 % [7,8]. Ve studii fáze Ib GO30140 kombinující podávání bevacizumabu s atezolizumabem u pacientů s neléčeným neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem byl v původním studijním rameni A pozorován přijatelný bezpečnostní profil a nadějná protinádorová aktivita, kdy objektivní léčebné odpovědi dosáhlo 36 % pacientů, nezávisle hodnocený medián přežití bez progresu byl 7,3 (5,4–9,9) měsíce a medián celkového přežití 17,1 (13,8–nedosaženo) měsíce. Při srovnání výsledků pacientů v následném rameni F s randomizací do skupiny léčené bevacizumabem s atezolizumabem oproti skupině s pouze atezolizumabem bylo lepších výsledků dosaženo při kombináční léčbě: přežití do progresu – medián 5,6 (3,6–7,4) vs. 3,4 (1,9–5,2) měsíce ($p = 0,0108$) a objektivní léčebné odpovědi 20 vs. 17%. Byl tak potvrzen význam podpůrného efektu bevacizumabu s předpokladem ještě dalšího zlepšení pozorovaných výsledků s delší dobou

sledování pacientů (medián sledování v rameni F s randomizací byl 6,6 měsíce oproti 12,4 měsíce v původní skupině pacientů ramene A) [9,10].

Studie fáze III – IMbrave150

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze III IMbrave150 hodnotila účinnost a bezpečnost kombinované léčby atezolizumab-bevacizumab ve srovnání s léčbou sorafenibem u systémově nepředlčených pacientů s neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastatickým hepatocelulárním karcinomem [11].

Onemocnění pacientů bylo verifikováno histologicky, cytologicky nebo klinicky na základě kritérií (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) u pacientů s cirhózou [12]. Performance status pacientů podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) musel být 0–1 a skóre jaterních funkcí (Child-Pugh skóre) muselo být A. Vyloučení byli pacienti s autoimunitním onemocněním, infekční hepatitidou B nebo C a s jícnovými nebo žlučedními varixy s rizikem krvácení nebo s krvácením.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě kombinací atezolizumab-bevacizumab ($n = 336$) nebo k léčbě sorafenibem ($n = 165$), stratifikováni byli podle geografické oblasti (Asie bez Japonska vs. zbytek světa), makrovaskulární invaze nebo extrahepatálního šíření onemocnění (přítomnost vs. nepřítomnost), výchozí hladiny alfa-fetoproteinu (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) a celkový stav ECOG (0 vs. 1).

Pacienti zařazení do skupiny atezolizumab-bevacizumab byli léčeni atezolizumabem v dávce 1 200 mg a bevacizumabem v dávce 15 mg/kg každé 3 týdny. Dávkování ve skupině léčené sorafenibem bylo 400 mg 2× denně. Léčba probíhala do neakceptovatelné toxicity nebo ztráty klinického prospěchu – léčba tedy byla možná i přes progresi nemoci, pakliže zkoušející dále pozoroval přítomnost klinického prospěchu a nebyly přítomny projevy a symptomy ukazující na jednoznačnou progresi nemoci. Redukce dávky byla možná pouze ve skupině se sorafenibem a to z důvodu nežádoucích účinků. V případě ukončení

léčby atezolizumabem nebo bevacizumabem mohla léčba druhým léčivem z kombinace pokračovat dále.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (doba od randomizace do smrti z jakékoliv příčiny) a přežití bez progresu (čas od randomizace do progresu onemocnění podle kritérií RECIST 1.1 hodnocené nezávisle, nebo smrti z jakékoli příčiny). Sekundární cíle zahrnovaly míru objektivní odpovědi (procento pacientů s potvrzenou úplnou nebo částečnou léčebnou odpovědí) a dobu trvání odpovědi (čas od první zdokumentované úplné nebo částečné odpovědi do progresu onemocnění nebo smrti) podle zkoušejícího a podle nezávislého hodnocení s využitím kritérií RECIST 1.1 a pro hepatocelulární karcinom modifikovanými kritérii RECIST (mRECIST) [13] s využitím počítačové tomografie nebo magnetické rezonance každých 6 týdnů do týdne 54, následně pak každých 9 týdnů.

V období 3/2018–1/2019 bylo do léčby atezolizumab-bevacizumab zařazeno 336 pacientů, se sorafenibem pak 165 pacientů. Základní charakteristiky obou skupin byly srovnatelné. Populace pacientů zahrnovala i podskupinu vysoce rizikových pacientů, např. s makrovaskulární invazí (40 %), invazí do žlučových cest nebo postižením > 50 % objemu jater.

V době hodnocení v 8/2019 při mediánu sledování 8,6 měsíce zemřelo ve skupině atezolizumab-bevacizumab méně pacientů (28,6 vs. 39,4 %) a celkové přežití zde bylo signifikantně delší: odhadované přežití v 6. a 12. měsíci bylo 84,8 a 67,2 % oproti 72,2 a 54,6 % ve skupině léčené sorafenibem (poměr rizik 0,58; $p < 0,001$), medián celkového přežití ve skupině atezolizumab-bevacizumab nebyl dosažen a u pacientů léčených sorafenibem měl hodnotu 13,2 měsíce. Ve skupině atezolizumab-bevacizumab zprogredovalo nebo zemřelo méně pacientů (58,6 vs. 66,1 %) a přežití bez progresu zde bylo signifikantně delší: v 6. měsíci 54,5 vs. 37,2 % a medián 6,8 vs. 4,3 měsíce (poměr rizik 0,59; $p < 0,001$) (obr. 1, 2).

Objektivní léčebná odpověď byla ve skupině atezolizumab-bevacizumab do-

sažena podle RECIST 1.1 u 27,3 vs. 11,9 % pacientů ($p < 0,001$) a podle mRECIST u 33,2 vs. 13,3 % pacientů ($p < 0,001$). Zatímco celkem 5,5 % pacientů ve skupině atezolizumab-bevacizumab dosáhlo kompletní odpovědi, u sorafenibu to nebyl žádný pacient. Kontroly nad onemocněním (objektivní odpověď a stabilní nemoc) bylo dosaženo u 73,6 % pacientů léčených atezolizumabem a bevacizumabem oproti 55,3 % na sorafenibu a bylo i větší odhadované zastoupení pacientů s trváním léčebné odpovědi > 6 měsíců (87,6 vs. 59,1 %).

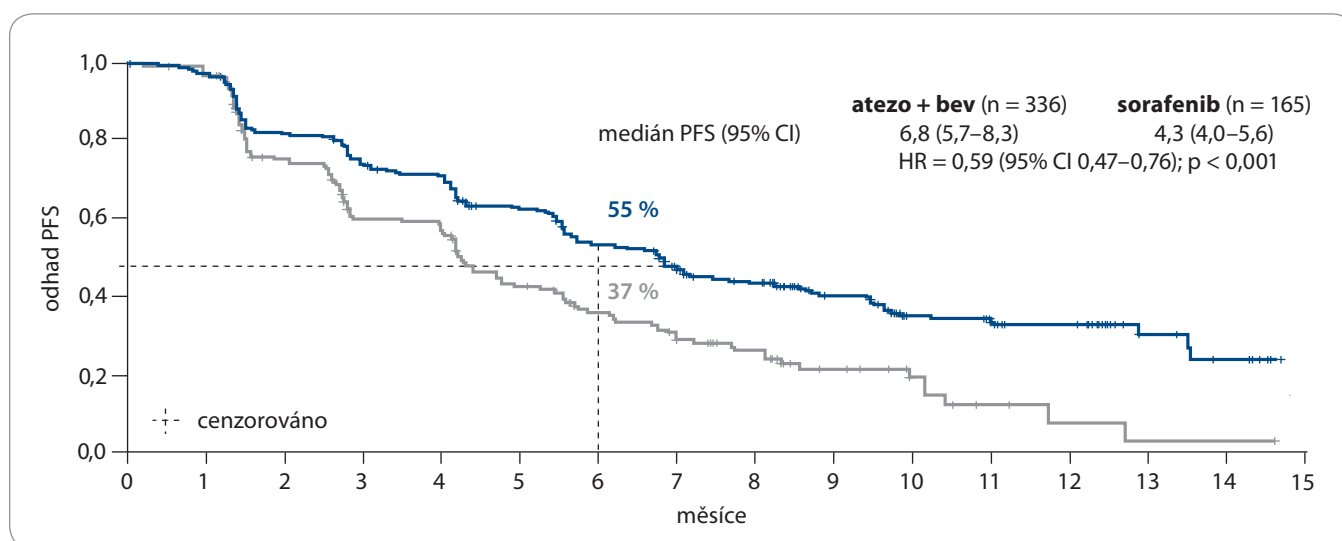
Medián doby trvání léčby atezolizumabem byl 7,4 měsíce, bevacizumabem 6,9 měsíce a sorafenibem 2,8 měsíce, přičemž mediány dávkové intenzity byly 98 (54–104) %, 97 (44–104) % a 96 (27–100) %.

Pacientem hodnocené zhoršení kvality života mělo medián nástupu za 11,2 měsíce ve skupině atezolizumab-bevacizumab oproti 3,6 měsíce u pacientů léčených sorafenibem (poměr rizik 0,63; 95% CI 0,46–0,85).

Nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně (NCI CTC-AE verze 4.0) a bez ohledu na příčinu byly udávány u 98,2 % pacientů skupiny atezolizumab-bevacizumab a 98,7 % při léčbě sorafenibem. Události stupně 3 nebo 4 byly zastoupeny u 56,5 a 55,1 %, události stupně 5 pak u 4,6 a 5,8 % pacientů. Přerušení a ukončení užívání studijní medikace z důvodu nežádoucích účinků bylo u 49,5 a 15,5 % pacientů skupiny atezolizumab-bevacizumab oproti 41,0 a 10,3 % ve skupině se sorafenibem (redukce dávky zde byla provedena u 37,2 % pacientů).

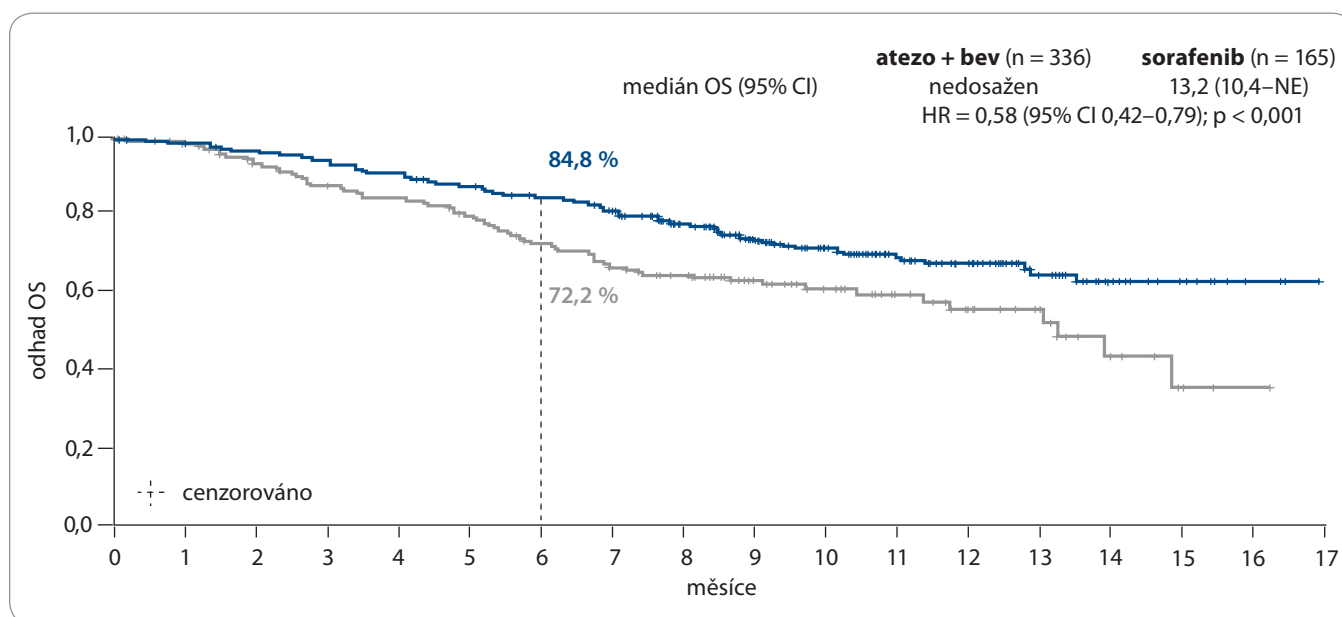
Bezpečnostní profil

Mezi nejčastěji pozorované nebo významně klinicky vystupující nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně pozorované v rámci studie fáze III – IMbrave150 [11] patřily ve skupině atezolizumab-bevacizumab: hypertenze (29,8 %), únava (24 %), proteinurie (21 %), svědění (19,5 %), elevace jaterních testů (13,1–19,5 %), gastrointestinální obtíže (12,2–18,8 %), vyrážka (12,5 %), reakce spojené s infuzí (11,2 %), epistaxe (10,3 %) a krvácení do horní části gastrointestinálního traktu bylo zaznamenáno u 7 % pacientů skupiny atezo-



Graf 1. Přežití do progresu – atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib [11].

CI – interval spolehlivosti, HCC – hepatocelulární karcinom, HR – poměr rizik, PFS – přežití do progresu



Graf 2. Celkové přežití – atezolizumab-bevacizumab vs. sorafenib [11].

CI – interval spolehlivosti, HCC – hepatocelulární karcinom, HR – poměr rizik, NE – nemohlo být vyhodnoceno, OS – celkové přežití

lizumab-bevacizumab oproti 4,5 % při léčbě sorafenibem (ve skupině léčby sorafenibem mezi hlavní nežádoucí účinky patřily: průjem (49,4 %), palmoplantární erytrodysestezie (48,1 %), hypertenze (24,4 %), nechutenství (24,4 %), únava (18 %), vyrážka (17,3 %), elevace jaterních testů (9–16,7 %) a alopecie 14 %).

Spektrum nežádoucích účinků pozorované v rámci studie IMbrave150 bylo srovnatelné se spektrem známým u jednotlivých hodnocených léčiv, kdy bývá nejčastěji udáváno:

Atezolizumab – kromě časté únavy u zhruba třetiny pacientů a občasné kloubové bolestivosti lze dále očekávat nechutenství, nevolnost a průjem (cca 20 %), vyrážky a svědivost (≤ 20 %), reakce související s infuzí (≤ 5 %), jiné vzácnější reakce (≤ 5 %), jako jsou imunitně podmíněné endokrinopatie (diabetes, hypo/hyper funkce štítné žlázy, hypofyzitida, insuficience nadledvin – hypokortikalismus), kolitida, pneumonitida, hepatitida (elevace bilirubinu, ALT, AST), neuropatie (myastenia gravis, Guillain-

-Barré) a pankreatitida (elevace amylázy, lipázy). Rozvoj komplikací je možný i několik měsíců po poslední aplikaci, často jsou imunitně podmíněné a většinou reverzibilní při přerušení léčby a nasazení kortikoidů nebo podpůrné péče [1,2].

Bevacizumab – typické jsou především rozvoj a akcelerace hypertenze (cca 40–80 %), krvácivost, především slizniční, a mírné epistaxe (≤ 50 %), žilní nebo arteriální tromboembolie (≤ 15 %), proteinurie (cca 15 %), nefrotický syndrom (≤ 2 %), reakce související s infuzí

(cca 5 %), zhoršené hojení ran, perforace a píštěle s vyšším rizikem v oblasti chirurgických výkonů a ozařování v oblasti GIT (≤ 3 %) a urovaginální u pokročilých karcinomů děložního čípku (≤ 17 %) [3,6].

Závěry

Studie IMbrave150 potvrdila původní pozorování studie fáze IB ve smyslu efektu léčby cílené jak na signální dráhy vázané na blokádu PD-L1 (atezolizumab), tak i VEGF (bevacizumab). Byly zde prokázány významně lepší výsledky ve smyslu dosažení a trvání léčebné odpovědi, přežívání do progresu a celkového přežívání při léčbě kombinací atezolizumabu s bevacizumabem oproti sorafenibu v rámci 1. linie systémové léčby u pacientů v celkově dobrém stavu (ECOG 0–1, Child-Pugh A) s nerezekabilním pokročilým nebo metastatickým hepatocelulárním karcinomem. Léčba kombinací atezolizumabu s bevacizumabem přinesla snížení rizika úmrtí (42 %) a progresu (41 %), prodloužení mediánu přežití do progresu o 2,5 měsíce a signifikantně delší celkové přežití oproti léčbě sorafenibem. Navíc i stav zhoršené kvality života nastupoval v této skupině pacientů zřetelně poz-

ději než při sorafenibu (medián 11,2 vs. 3,6 měsíce). Ve studii nebyl hodnocen vliv stavu PD-L1/PD-1 na výsledky.

Velmi pozitivní výsledky léčby v kombinaci atezolizumab-bevacizumab vedly k jejímu zařazení k sorafenibu a lenvatinibu jako možnosti 1. linie systémové léčby (stupeň evidence a stupeň doporučení: IA) v rámci aktualizované verze doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii pro léčbu pokročilého (Barcelona Clinic Liver Cancer – C) hepatocelulárního karcinomu [14].

Literatura

1. Vokurka S, Hugo J. Atezolizumab. In: Vokurka S, Hugo J (eds). *Moderní molekuly v onkologii*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2019; 41–43.
2. Souhrn údajů o přípravku, Tecentriq. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
3. Vokurka S, Hugo J. Bevacizumab. In: Vokurka S, Hugo J (eds). *Moderní molekuly v onkologii*. 1. vyd. Praha: Maxdorf 2019; 51–54.
4. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
5. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (Pt 2): 117–124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.

6. Souhrn údajů o přípravku, Avastin. Státní ústav pro kontrolu léčiv ČR a Evropská léková agentura. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_cs.pdf.
7. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2992–2998. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9947.
8. Boige V, Malka D, Bourredjem A et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2012; 17(8): 1063–72. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
9. Lee MS, Ryoo B-Y, Hsu C-H et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (ATEZO) + bevacizumab (BEV) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). [online]. Available from: [https://www.annalsofclinicaloncology.org/article/S0923-7534\(19\)58211-4/pdf](https://www.annalsofclinicaloncology.org/article/S0923-7534(19)58211-4/pdf).
10. Kudo M. A new era in systemic therapy for hepatocellular carcinoma: atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Liver Cancer* 2020; 9(2): 119–137. doi: 10.1159/000505189.
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
12. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723–750. doi: 10.1002/hep.29913.
13. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
14. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Algorithm 19 June 2020. ESMO Guidelines Committee. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm>.

1. LINIE NERESEKABILNÍHO
HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU¹

SÍLA DELŠÍHO PŘEŽÍVÁNÍ²

TECENTRIQ® + bevacizumab:

Jediná schválená kombinace protinádorové
imunoterapie, která prokázala přínos
delšího přežití vs. sorafenib.^{1,2}



TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

INDIKACE¹

Přípravek **TECENTRIQ®** je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu.

TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka: atezolizumab **Indikace:** Urotelální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním 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 $\geq 5\%$. Nemalobuněčný karcinom plic: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK pozitivním nádorům 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 aktivujícími mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC 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 aktivujících mutací EGFR nebo bez přestavby 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. Hepatocelulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu. **Dávkování:** Monoterapie: Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou: Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab. V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou: Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. V kombinaci s karboplatinou a etoposidem: Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina a etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. V kombinaci s bevacizumabem: Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny. **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezhodnotitelné toxicitě. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování v konkrétních nežádoucích účincích naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK 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 podporné 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 Souhrnu údajů o přípravku. 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 pro 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 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 varik a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. **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, horečka, průjem, vyrážka, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, pruritus, astenie, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. **Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými látkami** byly anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, průjem, alopecie, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu a "periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytl: pneumonitida, kolitida, hepatitida, *diabetes mellitus a hypertyreóza. U $< 1\%$ pacientů se vyskytl: insuficience nadledvin, hypofyziitida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida a myozitida. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. U 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. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým akvamarinovým odtrhávacím víčkem obsahující 20 ml koncentrátní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). 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 **Poslední revize textu:** 27.10.2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je v monoterapii v dávce 1200 mg hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. U úhrady v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. 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/>.

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

Reference: 1. SPC **TECENTRIQ®**, www.sukl.cz, datum poslední revize 27. 10. 2020. 2. Finn Richard S. et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, New England Journal of Medicine 382:20, May 14, 2020.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001200

