



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Atezolizumab u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju /engl. Atezolizumab (Tecentriq[®]) as monotherapy for the second line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 24/2018.

Studenj 2018. godine



Naziv: Atezolizumab u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju /engl. Atezolizumab (Tecentriq[®]) as monotherapy for the second line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 24/2018.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi
*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	7
II Procjena zdravstvene tehnologije: Atezolizumab u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju	9
1. Uvod i metode	9
2. Opis zdravstvene tehnologije: atezolizumab	9
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	22
3.1. Karcinom pluća	22
3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	23
3.3 Karcinom pluća malih stanica (SCLC)	26
3.4 Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC)	27
3.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija	30
3.4.2. Receptor programirane stanične smrti 1 (engl. programmed cell death receptor, PD1) i ligand PD-L1	32
3.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica	32
3.5.1. ESMO smjernice, 2018.	33
3.5.2. Smjernice: National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 4.2018, Non-Small Cell Lung Cancer	35
3.5.3. Hrvatske smjernice	39
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	40
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	40
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	44
4.3. Potporne studije	48
4.4. Studije u tijeku	51
5. Troškovi i ekonomske analize	52
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	52
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	53
5.3. Hrvatska	57
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	57
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	57
8. Zaključak i preporuke	60
9. Literatura	62
Dodatak I Procjene EUCAN-a i Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo - Grafički prikaz	62
Dodatak II Kliničke studije u tijeku	67

Sažetak

Atezolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. programmed death ligand 1, PD-L1) proizvedeno Fc-inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK. Atezolizumab ostvaruje dvojni blokadu receptora PD-1 i B7.1, te tako prekida inhibiciju imunog odgovora posredovanu kompleksom PD-L1/PD-1, što uključuje reaktivaciju imunog odgovora na tumor bez indukcije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Atezolizumab ne utječe na interakciju PD-L2/PD-1 te tako omogućuje da se i dalje prenose inhibicijski signali posredovani kompleksom PD-L2/PD-1.

Atezolizumab (Tecentriq) je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) u odraslih bolesnika koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su također primiti ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq.

Lijek Tecentriq dobio je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. rujna 2017.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, lijeka atezolizumaba (Tecentriq), nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Roche registration Limited (zastupan po ovlaštenom predstavniku Roche d.o.o.) za stavljanjem atezolizumaba (Tecentriq) na osnovnu listu lijekova Zavoda i Popis posebno skupih lijekova, u indicaciji: „U monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su primiti ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq.“

Karcinom pluća maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

Karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC)

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa:

1. Karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom
2. Adenokarcinom
3. Karcinom velikih stanica je karakteriziran velikim stanicama pod mikroskopom, i obično je agresivniji od prva dva podtipa NSCLC-a.

Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC-a pa se govori o NOS-NSCLC-u (engl. Not Otherwise Specified). NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija.

Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

Liječenje raka pluća ne-malih stanica ovisi o stupnju proširenosti bolesti, histološkom tipu tumora te općem stanju bolesnika. Plan liječenja mora donijeti multidisciplinarni tim (torakalni kirurg, radiolog, patolog, pulmolog i onkolog).

Najnovije ESMO smjernice iz listopada 2018. preporučuju primjenu atezolizumaba u bolesnika s uznapredovalim NSCLC prethodno liječenih s jednom ili dvije linije kemoterapije [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5].

Najnovije američke smjernice preporučuju primjenu atezolizumaba u bolesnika s uznapredovalim NSCLC u naknadnoj terapiji. Jedinostveni anti-PD-L1 IHC testovi razvijeni su za svaki od različitih inhibitora imunih kontrolnih točaka. Definicija pozitivnog rezultata PD-L1 testa razlikuje se ovisno o tome koji se biomarkerski test koristi. Testiranje za PD-L1 nije potrebno za propisivanje atezolizumaba za naknadnu terapiju.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Rezultati randomiziranih kliničkih istraživanja OAK i POPLAR pokazali su klinički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi s docetakselom kod odraslih pacijenata s uznapredovalim NSCLC koji imaju progresiju bolesti na ili nakon prethodne kemoterapije. Ti se rezultati dodatno podupiru potpurnim studijama.

U kliničkom ispitivanju OAK, medijan ukupnog preživljenja je poboljšan s 9,6 mjeseci na 13,8 mjeseci (HR 0,73; 95% CI 0,62-0,87) kod bolesnika randomiziranih na atezolizumab, u odnosu na docetaksel. Slično tome, u POPLAR kliničkom ispitivanju, medijan ukupnog preživljenja je bio poboljšan s 9,5 mjeseci na 11,4 mjeseci (HR 0,77; 95% CI 0,56 - 1,06). S dužim praćenjem ovaj rezultat postaje statistički značajan (HR 0,73; 95% CI 0,54 - 0,99).

Incidencija nuspojava povezanih s imunošću kod bolesnika koji su primali atezolizumab bila je 31%, a incidencija nuspojava stupnja 3 i 4 bila je samo 6%. U većem OAK ispitivanju, bolesnici randomizirani na atezolizumab imali su više vremena do pogoršanja fizičkog funkcioniranja i glavnih funkcija. Također je zapaženo duže vrijeme do pogoršanja kod bolesnika koji su prijavili bol u prsima.

Nema izravne usporedbe između atezolizumaba i drugih PD-1/PD-L1 inhibitora. Međutim, neizravne usporedbe sugeriraju da je učinkovitost atezolizumaba slična onoj nivolumaba ili pembrolizumaba. Sustavni pregledi i mrežne meta analize koje su procijenjivale anti-PD-1 i anti-PD-L1, pokazale su manje toksičnosti nego docetaksel i nije zabilježena značajna razlika između anti-PD-1 i anti-PD-L1 skupina. U usporedbi s kemoterapijom, PD-1/PD-L1 inhibitori su imali znatno niži rizik od umora svih i visokih stupnjeva, osjetilne neuropatije, proljeva i hematoloških toksičnosti, svih stupnjeva anoreksije, mučnine i zatvora, svih nuspojava i onih visokog stupnja i prekida liječenja. S PD-1/ PD-L1 inhibitorima je bio zabilježen povećani rizika osipa svih stupnjeva, svrbeža, kolitisa, povećanja aminotransferaza, hipotireoze i hipertireoze, te pneumonitisa svih i visokog stupnja. PD-1/PD-L1 inhibitori su općenito bolje podnošljivi od kemoterapije.

Troškovna učinkovitost

Prema literaturnim podacima atezolizumab nije troškovno učinkovit u odnosu na docetaksel. Troškovna učinkovitost jednog lijeka u odnosu na drugi PD-1/PD-L1 inhibitor, vrlo je osjetljiva na cijene svakog dostupnog lijeka. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza

troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Preporuka je staviti atezolizumab (Tecentriq) na osnovnu listu lijekova Zavoda i Popis posebno skupih lijekova, u odobrenoj indikaciji: u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapređovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su primiti ciljanu terapiju prije nego što prime Tecetnriq. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih

tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

Na zamolbu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje izrađen je ovaj dokument završne procjene.

II Procjena zdravstvene tehnologije: Atezolizumab u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, lijeka atezolizumaba (Tecentriq), nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Roche registration Limited (zastupan po ovlaštenom predstavniku Roche d.o.o.) za stavljanjem atezolizumaba (Tecentriq) na osnovnu listu lijekova Zavoda i Popis posebno skupih lijekova, u indikaciji: „ U monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su primiti ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq.“

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 2. ožujka 2018. godine, (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: 530-02/17-01/342, URBROJ: 338-01-12-18-03, od 27. veljače 2018. g.), Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir, nedostatne ljudske kapacitete u Službi i nedostatna financijska sredstva. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u studenom 2018.): randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kliničkih istraživanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o lijeku preuzeti su iz EPAR-a, SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

2. Opis zdravstvene tehnologije: atezolizumab

Atezolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. programmed death ligand 1, PD-L1) proizvedeno Fc-inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Atezolizumab (Tecentriq) je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) u odraslih bolesnika koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su također primati ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq.

Lijek Tecentriq dobio je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. rujna 2017.

Sažetak podataka za Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA)(21.9.2017., zadnje ažuriranje 3.9.2018.)

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Aktivna tvar	Atezolizumab humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. <i>programmed death ligand 1</i> , PD-L1) proizvedeno Fc-inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.
Farmaceutski oblik	Koncentrat za otopinu za infuziju. Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.
Farmakoterapijska skupina	Antineoplastici, monoklonska protutijela. ATK oznaka: nije još dodijeljena
Mehanizam djelovanja	Ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD-L1) može se eksprimirati na tumorskim stanicama i/ili imunskim stanicama koje infiltriraju tumor te može pridonijeti inhibiciji imunog odgovora na tumor u tumorskom mikrokruženju. Vezivanje PD-L1 za receptore PD-1 i B7.1 na T-stanicama i antigen-prezentirajućim stanicama potiskuje aktivnost citotoksičnih T-stanica, proliferaciju T-stanica i proizvodnju citokina. Atezolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo imunoglobulin G1 (IgG1) proizvedeno Fc-inženjeringom, koje se vezuje izravno za PD-L1 i ostvaruje dvojni blokadu receptora PD-1 i B7.1 te tako prekida inhibiciju imunog odgovora posredovanu kompleksom PD-L1/PD-1, što uključuje reaktivaciju imunog odgovora na tumor bez indukcije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Atezolizumab ne utječe na interakciju PD-L2/PD-1 te tako omogućuje da se i dalje prenose inhibicijski signali posredovani kompleksom PD-L2/PD-1.
Terapijske indikacije	Liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) u odraslih bolesnika koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su također primati ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq.

Doziranje i način primjene Liječenje lijekom Tecentriq moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s liječenjem raka.

Doziranje
Doziranje
Preporučena doza lijeka Tecentriq je 1200 mg primijenjena intravenski svaka tri tjedna.

Trajanje liječenja

Preporučuje se liječiti bolesnike lijekom Tecentriq do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti.

Odgodene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Tecentriq, treba je primijeniti što je prije moguće; preporučuje se ne čekati do sljedeće planirane doze. Raspored primjene mora se prilagoditi tako da se održi 3-tjedni interval između doza.

Prilagodbe doze tijekom liječenja

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Tecentriq.

Prilagodbe doze

Tablica: Savjeti za prilagođavanje doze lijeka Tecentriq

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
Pneumonitis	2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Hepatitis	2. stupnja: (ALT ili AST $> 3 - 5$ x iznad gornje granice normale [GGN] <i>ili</i> bilirubin u krvi $> 1,5 - 3$ x GGN)	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	3. ili 4. stupnja: (ALT ili AST > 5 x GGN <i>ili</i> bilirubin u krvi > 3 x GGN)	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Kolitis	Proljev 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) <i>ili</i> Simptomatski kolitis	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg ekvivalenta prednizona na dan

		Proljev ili kolitis 4. stupnja (opasan po život; indicirana je hitna intervencija)	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Hipotireoza ili hipertireoza		Simptomatska	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq <i>Hipotireoza:</i> Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, a vrijednosti TSH-a počnu padati <i>Hipertireoza:</i> Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu antitireoidnim lijekom, a funkcija štitnjače se poboljša
Insuficijencija nadbubrežne žlijezde		Simptomatska	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom
Hipofizitis		2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom
		4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Šećerna bolest tipa 1		Hiperglikemija 3. ili 4. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l)	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se uspostavi metabolička kontrola inzulinskom nadomjesnom terapijom
Reakcije na infuziju		1. ili 2. stupnja	Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti njezinu primjenu. Liječenje se može nastaviti nakon što se reakcija povuče
		3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Osip		3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se osip povuče, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10

		mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Mijastenički sindrom/miastenija gravis, Guillain-Barréov sindrom i meningoencefalitis	Svi stupnjevi	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Pankreatitis	Povišenje serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze (> 2 x GGN) 3. ili 4. stupnja ili pankreatitis 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	4. stupnja ili rekurentni pankreatitis bilo kojeg stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Miokarditis	2. stupnja	Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	3. i 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq
Druge imunološki uzrokovane nuspojave	2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu dok se nuspojave ne poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan
	4. stupnja ili rekurentni događaj 3. stupnja	Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq (osim u slučaju endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom)

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4). Bolesnici koji se liječe lijekom Tecentriq moraju dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika i mora ih se upoznati s rizicima liječenja lijekom Tecentriq (vidjeti i uputu o lijeku).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Tecentriq u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih donijeli zaključci za tu populaciju.

Oštećenje funkcije jetre

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Tecentriq se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Funkcionalni ECOG status ≥ 2

Bolesnici s funkcionalnim ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja liječenja NSCLC-a i druge linije liječenja UK-a.

Način primjene

Tecentriq je namijenjen za intravensku primjenu. Infuzije se ne smiju primijeniti kao brza ili bolusna intravenska injekcija. Početna doza lijeka Tecentriq mora se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sve sljedeće infuzije mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na atezolizumab ili neku od pomoćnih tvari

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između atezolizumaba i drugih lijekova. Budući da se atezolizumab eliminira iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima. Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja atezolizumabom jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost atezolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primjenjivati za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava nakon uvođenja atezolizumaba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom i još 5 mjeseci nakon liječenja atezolizumabom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni atezolizumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka atezolizumaba na razvoj i reprodukciju. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD-L1/PD-1 u mišjim modelima skotnosti može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda. Ovi rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja

atezolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu te tako dovesti do povećanih stopa pobačaja ili mrtvorođenja.

Poznato je da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prolaze kroz placentalnu barijeru. Budući da je atezolizumab IgG1, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju.

Atezolizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje atezolizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se atezolizumab u majčino mlijeko. Budući da je atezolizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će biti prisutan u prvom mlijeku, a u niskim koncentracijama i nakon toga. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Tecentriq.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima atezolizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti atezolizumaba; međutim, u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza atezolizumab je pokazao reverzibilan učinak na menstruacijske cikluse pri procijenjenom AUC-u koji je bio približno 6 puta veći od AUC-a u bolesnika koji su primali preporučenu dozu. Nije bilo učinaka na reproduktivne organe mužjaka.

Predoziranje

Nema podataka o predoziranju atezolizumabom. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Većina imunološki uzrokovanih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja atezolizumabom povukla se uz privremeni prekid primjene atezolizumaba i uvođenje kortikosteroida i/ili potporne skrbi. Primijećene su imunološki uzrokovane nuspojave koje su zahvatile više od jednog tjelesnog sustava. Imunološki uzrokovane nuspojave povezane s primjenom atezolizumaba mogu se javiti i nakon primjene posljednje doze ovog lijeka.

Ako se sumnja na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti detaljnu procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Temeljem ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki

uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati sistemskim kortikosteroidima, može se razmotriti i primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovno javi ili u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa.

U slučaju pneumonitisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja.

Imunološki uzrokovan hepatitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi hepatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa.

Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina treba kontrolirati prije početka liječenja atezolizumabom, periodički tijekom liječenja i kada je indicirano na temelju kliničke procjene.

Ako događaj 2. stupnja (ALT ili AST $> 3 - 5$ x GGN ili bilirubin u krvi $> 1,5 - 3$ x GGN) potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju događaja 3. ili 4. stupnja (ALT ili AST $> 5,0$ x GGN ili bilirubin u krvi > 3 x GGN).

Imunološki uzrokovan kolitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi proljeva ili kolitisa. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u slučaju proljeva 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) ili kolitisa 2. ili 3. stupnja (simptomatskog). U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, ako simptomi potraju > 5 dana ili se ponovno pojave, treba uvesti 1 – 2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalenta. U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja treba započeti liječenje

intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednisonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja (opasnog po život, za koji je indicirana hitna intervencija).

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis i šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu.

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma endokrinopatija. Funkciju štitnjače treba provjeriti prije početka liječenja atezolizumabom i kontrolirati periodički tijekom liječenja. Treba razmotriti odgovarajuće liječenje bolesnika koji na početku liječenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače.

Asimptomatski bolesnici s odstupanjima u nalazima testova funkcije štitnjače mogu primati atezolizumab. U slučaju simptomatske hipotireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Izolirana hipotireoza može se liječiti nadomjesnom terapijom i bez kortikosteroida. U slučaju simptomatske hipertireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti lijek koji potiskuje funkciju štitnjače. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu, a funkcija štitnjače počne poboljšavati.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednisonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno).

U slučaju hipofizitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta), a po potrebi i hormonsko nadomjesno liječenje. Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednisonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako

je to potrebno). Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju hipofizitisa 4. stupnja.

U slučaju šećerne bolesti tipa 1 treba uvesti liječenje inzulinom. U slučaju hiperglikemije ≥ 3 . stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) treba odgoditi primjenu atezolizumaba. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se uspostavi metabolička kontrola uz inzulinsku nadomjesnu terapiju.

Imunološki uzrokovan meningoencefalitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je meningoencefalitis. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa.

U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan.

Imunološki uzrokovane neuropatije

U bolesnika koji su primali atezolizumab primijećeni su mijastenički sindrom/miastenija gravis ili Guillain-Barréov sindrom, koji mogu biti opasni po život. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma motoričke i senzorne neuropatije.

U slučaju mijasteničkog sindroma/miastenije gravis ili Guillain-Barréova sindroma bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba razmotriti uvođenje liječenja sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan prednizona ili ekvivalenta.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je pankreatitis, uključujući povišenja serumskih vrijednosti amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis.

U slučaju povišenja serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze ≥ 3 . stupnja ($> 2 \times$ GGN) ili pankreatitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba te uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa 4. stupnja ili rekurentnog pankreatitisa bilo kojeg stupnja.

Imunološki uzrokovan miokarditis

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je miokarditis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma miokarditisa.

U slučaju miokarditisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. U slučaju miokarditisa 3. ili 4. stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećene su reakcije na infuziju.

U bolesnika s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti primjenu. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u bolesnika s reakcijama na infuziju 3. ili 4. stupnja. Bolesnici s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja mogu nastaviti primati atezolizumab pod strogim nadzorom, a može se razmotriti i premedikacija antipiretikom i antihistaminicima.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali sljedeća stanja: autoimunu bolest u anamnezi, pneumonitis u anamnezi, aktivne moždane metastaze, infekciju virusom HIV, virusom hepatitisa B ili virusom hepatitisa C, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje.

U ispitivanja nisu bili uključeni ni bolesnici koji su imali početni funkcionalni status ≥ 2 (osim Kohorte 1 u ispitivanju GO29293 [IMvigor210], koja je uključivala bolesnike s urotelnim karcinomom koji nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom, a imali su početni funkcionalni status ≥ 2).

Zbog nedostatka podataka, atezolizumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za bolesnika.

Primjena atezolizumaba za liječenje urotelnog karcinoma u prethodno neliječenih bolesnika koji se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom

Početne i prognostičke značajke bolesti u populaciji iz Kohorte 1 ispitivanja IMvigor210 sveukupno su bile usporedive s onima u bolesnika iz kliničke prakse koje bi se smatralo nepodnojnima za liječenje cisplatinom, ali pogodnima za liječenje kombiniranom kemoterapijom temeljenom na karboplatinu.

Nema dovoljno podataka za podskupinu bolesnika koje bi se smatralo nepodnojnima za bilo koji oblik kemoterapije, pa u tih bolesnika atezolizumab treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljive procjene mogućeg omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju Tecentriq moraju biti upoznati s informacijama za liječnike i smjernicama za liječenje. Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Tecentriq. Bolesnik će dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika, uz naputak da je uvijek mora nositi sa sobom.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Tecentriq temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 2160 bolesnika s metastatskim UK-om i NSCLC-om. Najčešće nuspojave bile su umor (35,4%), smanjen tek (25,5%), mučnina (22,9%), dispneja (21,8%), proljev (18,6%), osip (18,6%), pireksija (18,3%), povraćanje (15,0%), artralgiya (14,2%), astenija (13,8%) i pruritus (11,3%).

Tablični prikaz nuspojava

U nastavku su nuspojave lijeka navedene prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica: Sažetak nuspojava koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Tecentriq u kliničkim ispitivanjima

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	preosjetljivost
Endokrini poremećaji	
Često	hipotireozaa, hipertireozab
Manje često	šećerna bolest ^c , insuficijencija nadbubrežne žlijezde ^d
Rijetko	hipofizitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek
Često	hipokalijemija, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Guillain-Barréov sindrome, neinfektivni meningitis ^f
Rijetko	neinfektivni encefalitis ^g , mijastenički sindrom ^h
Srčani poremećaji	
Rijetko	miokarditis ^h
Krvožilni poremećaji	
Često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja
Često	pneumonitisi, hipoksija, začepljen nos
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, povraćanje, proljev
Često	bol u abdomenu, kolitis ^j , disfagija
Manje često	pankreatitis ^k , povišene vrijednosti lipaze,

Rijetko	povišene vrijednosti amilaze
Često	
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti ALT-a
Manje često	hepatitis ^l
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^m , pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mišićno-koštana bol
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, umor, astenija
Često	reakcija na infuziju, bolest nalik gripi, zimica

aUključuje prijavljene slučajeve hipotireoze, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, miksedema, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina.

bUključuje prijavljene slučajeve hipertireoze, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, endokrine oftalmopatije, egzoftalmusa, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina.

cUključuje prijavljene slučajeve šećerne bolesti i šećerne bolesti tipa 1.

dUključuje prijavljene slučajeve insuficijencije nadbubrežne žlijezde, primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde i Addisonove bolesti.

eUključuje prijavljene slučajeve Guillain-Barréova sindroma i demijelinizirajuće polineuropatije.

fUključuje prijavljene slučajeve meningitisa.

g Uključuje prijavljene slučajeve encefalitisa.

hPrijavljeno u ispitivanjima koja nisu provedena u bolesnika s metastatskim UK-om i NSCLC-om. Učestalost se temelji na izloženosti 8000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima atezolizumaba.

iUključuje prijavljene slučajeve pneumonitisa, plućnih infiltrata, bronhilitisa, intersticijske bolesti pluća, radijacijskog pneumonitisa.

jUključuje prijavljene slučajeve kolitisa, autoimunog kolitisa, ishemijskog kolitisa, mikroskopskog kolitisa.

kUključuje prijavljene slučajeve pankreatitisa i akutnog pankreatitisa.

lUključuje prijavljene slučajeve autoimunog hepatitisa, hepatitisa, akutnog hepatitisa.

mUključuje prijavljene slučajeve akni, ekcema, eritema, eritema vjeđe, multifornog eritema, ekfolijacijskog osipa, osipa vjeđe, folikulitisa, furunkla, dermatitisa, akneiformnog dermatitisa, alergijskog dermatitisa, buloznog dermatitisa, ekfolijacijskog dermatitisa, kožne erupcije uzrokovane lijekom, sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske, osipa, eritemskog osipa, generaliziranog osipa, makularnog osipa, makulopapularnog osipa, papularnog osipa, papuloskvamoznog osipa, pruritičkog osipa, gnojnog osipa, seboroičnog dermatitisa, ljuštenja kože, kožne toksičnosti, kožnih ulceracija, toksične kožne erupcije.

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

3.1. Karcinom pluća

Karcinom pluća maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

Rizični čimbenici

Pušenje

Najvažniji čimbenik rizika za rak pluća općenito je pušenje, odnosno duhan. Pušenje lula i cigara nosi veći rizik od pušenja cigareta, iako je pušenje cigareta uobičajenije. Što osoba duže i količinski više puši, rizik je veći, ali se pokazalo da je dužina vremena pušenja važnija od količine. U skladu s tim, početak pušenja u mlađoj dobi nosi veći rizik nego u zrelijoj odnosno starijoj. Prestanak pušenja smanjuje rizik u odnosu na nastavak pušenja. Pasivno pušenje također predstavlja faktor rizika, ali je rizik manji nego za osobno pušenje.

Prevalencija pušenja u Hrvatskoj

U Hrvatskoj su otprilike 33% muškaraca, te 21% žena pušači, a prevalencija pušenja se razlikuje među regijama. Prema podacima Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData), 2011. je u Hrvatskoj pušilo 27% mladih osoba (13-15 godina), i to 26,7% mladića, te 27% djevojaka (Global Youth Tobacco Survey, 2011), a 2005. 36,6% studenata medicine, i to 35,9% studenata i 37,2% studentica (Global Health Professions Student Survey, 2005).

Ostali čimbenici rizika

Dokazani su još neki čimbenici rizika, ali ga oni povećavaju puno manje u usporedbi s pušenjem. To su izlaganje plinovima radona, različitim tvarima (azbest), zatim zagađenje zraka, prijašnje bolesti pluća (npr. tuberkuloza, infekcija bakterijom *Chlamydia Pneumoniae*), pozitivna obiteljska anamneza, prijašnja terapija drugih vrsta raka (poput raka dojke, limfoma, raka testisa), prijašnji karcinom vezani uz pušenje (karcinomi glave i vrata), te stanja oslabljene imunosti (npr. AIDS ili nakon transplantacije organa).

Čimbenici rizika prema histološkim podtipovima

Ključni čimbenik rizika koji se veže uz rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC), te uz planoncelularni NSCLC je pušenje pa se puno češće javlja u pušača, dok se adenokarcinom javlja i u nepušača (Cancer Research UK).

Obzirom da je u mlađim dobnim skupinama proporcija žena u incidenciji raka pluća za oba spola veća, te je veća proporcija žena u skupini pacijenata s NSCLC-om koji nikad nisu pušili, što je različito od općih epidemioloških odrednica oboljelih od raka pluća, sve se više nameće mogućnost da se radi o posebnom kliničkom entitetu NSCLC, s drugačijim genetičkim i biološkim odrednicama.

Simptomi bolesti

Simptomi raka pluća razlikuju se ovisno o lokalizaciji tumora i stupnju proširenosti.

Simptomi vezani uz lokalnu progresiju

U sasvim ranoj fazi, moguće je da je karcinom potpuno asimptomatski. Lokalnom progresijom tumora mogu se razviti simptomi poput kašlja, otežanog disanja, boli u prsima, te iskašljavanja krvi i sukrvice (hemoptiza). U slučaju da je tumor zahvatio živac, mogu se javiti simptomi, kao primjerice bol u ramenu koja se širi niz ruku (tzv. Pancoastov sindrom) ili paralize glasnica. Ako tumorski proces zahvati jednjak, može doći do otežanog gutanja (disfagije), a ako opstruira velike dišne puteve, može uzrokovati kolaps dijela pluća, te posljedičnu infekciju (pneumoniju ili apsces) kolabiranog dijela pluća.

Simptomi vezani uz metastaze

Ako dođe do metastaziranja, javljaju se simptomi ovisno o lokalizaciji metastaza kao što su bol u kostima (kod metastaza u kosi), ili neurološki simptomi (kod metastaza u mozak).

Paraneoplastički simptomi

Ako tumorske stanice proizvode hormonima slične tvari javljaju se paraneoplastički simptomi. Češće se javljaju kod SCLC (najčešće se javlja Cushingov sindrom), ali mogući su i NSCLC-a (najčešće proizvode tvari slične paratireoidnom hormonu, pa se javlja povišena razina kalcija u krvi).

Nespecifični simptomi i simptomi vezani uz terapiju

Neki simptomi, poput slabosti, umora i gubitka težine, mogu se naći kod većine karcinoma, pa tako i kod bolesnika s rakom pluća. Nadalje, kao pacijenata koji primaju terapiju također se mogu javiti nuspojave vezane uz navedenu.

Psihološki simptomi

Svi navedeni simptomi mogu imati, a najčešće i imaju, psihološke posljedice kod bolesnika. Često se javlja i depresija (u 56% hrvatskih pacijenata oboljelih od NSCLC).

3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu

Procjene EUCAN-a

Prema procjenama EUCANA-a (2012) (<http://eco.iarc.fr/eucan/>), kod muškaraca u Hrvatskoj su i incidencija i mortalitet bili među najvišima u Europi, sa sličnim stopama kao u susjednim zemljama. Hrvatska je s dobno standardiziranom stopom incidencije u muškaraca (Europska populacija) od 85,4 te dobno standardiziranom stopom mortaliteta (Europska populacija) od 80,2 bila na 6. mjestu u Europi i za incidenciju i za mortalitet (iza Mađarske, Makedonije, Srbije, Poljske i Crne Gore). U odnosu na ostale 42 zemlje koje teritorijalno pripadaju Europi, Hrvatska na 22. mjestu ima srednje visoku incidenciju i mortalitet od karcinoma pluća u žena.

Prema procjenama EUCANA, rak pluća je najčešći tumor kod muškaraca, a treći najčešći kod žena, iza karcinoma dojke i kolona. Za karcinom pluća je omjer mortaliteta i incidencije lošiji nego za većinu drugih karcinoma. Karcinom pluća, s procijenjenih 265,000 smrti (21.0% ukupne smrtnosti) bio je daleko najčešćim uzrokom smrtnosti od karcinoma, a slijedi ga kolorektalni karcinom (150,000 umrlih, 11.9%), karcinom dojke (91,000, 7.2%) i karcinom gušterače (78,000, 6.2%).

Kod muškaraca je prema EUCANU udio karcinoma pluća i bronha u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 18,51%, a u mortalitetu 27,39%. Kod žena je udio u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 7,44%, ali je udio u mortalitetu bio 12,03%.

Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

Prema podacima Biltena br. 40 Registra za rak, HZJZ-a (2018, https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf) u 2015. godini je 2197 muškaraca i 815 žena novoboljelo od karcinoma traheje, bronha i pluća (ukupno 3002). Gruba stopa incidencije(100 000) u 2015. g. je iznosila 108,3 za muškarce i 37,5 za žene. Gruba stopa mortaliteta(na 100 000) za muškarce je iznosila 103,6 dok je kod žena iznosila 33,1.

U muškaraca je, promatrano prema sijelu, karcinom traheje, bronha i pluća bio najčešći karcinom u Hrvatskoj (2197 novooboljelih ili 18% svih karcinoma) uz mortalitet od 2101 umrlh, dok je kod žena bio treći po sijelu učestalosti (8% svih karcinoma u žena) iza karcinoma dojke i debelog i završnog crijeva a mortalitet je iznosio 720 umrlih žena.

Preživljenja

Petogodišnja preživljenja smatraju se ključnim mjerilom učinkovitosti sustava u skrbi za pojedini malignom. Prema rezultatima EUROCARE-5 studije, petogodišnje preživljenje za karcinom pluća (agregirani podaci za sve histološke podtipove) u Hrvatskoj je bilo 14,8%, što je više od europskog prosjeka, te također više od većine zemalja u regiji.

Tablica 1. Karcinom pluća, traheje i bronha, odršli (Rezultati EUROCARE-5 studije, dijagnosticirano u vremenu 2000–2007)

Dobno standardizirano 1-godišnje, 5-godišnje relativno preživljenje i 5-godišnje relativno preživljenje uvjetovano 1-godišnjim preživljenjem s 95%-tnim intervalom pouzdanosti u zagradi

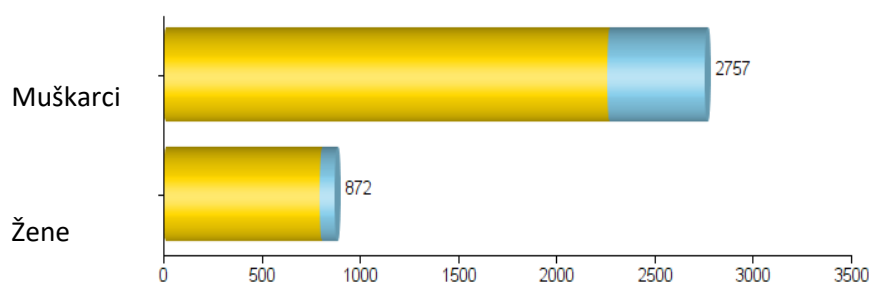
	Broj slučajeva	1-godišnje preživljavanje	5-godišnje preživljavanje	Uvjetno
Sjeverna Europa	91,457	37.9(37.6- 38.3)	12.2(11.9- 12.5)	32.3(31.6- 33.0)
Danska	30,964	34.4(33.9- 35.0)	10.3(9.8- 10.8)	29.9(28.6- 31.2)
Finska	16,469	39.0(38.2- 39.9)	11.5(10.8- 12.2)	29.5(27.8- 31.2)
Island	1,113	41.4(38.4- 44.1)	14.0(11.6- 16.8)	33.7(28.4- 40.0)
Norveška	18,052	37.3(36.6- 38.1)	12.9(12.3- 13.6)	34.1(33.0- 36.3)
Švedska	24,859	41.8(41.1- 42.5)	14.7(14.1- 15.3)	35.2(33.8- 36.5)
Irska i UK	314,102	30.4(30.2- 30.6)	9.0(8.8- 9.1)	29.5(29.1- 30.0)
Irska	13,723	31.6(30.7- 32.5)	11.8(11.1- 12.6)	37.4(35.4- 39.6)
UK, Engleska	239,759	30.3(30.1- 30.5)	8.8(8.6- 9.0)	29.0(28.5- 29.6)
UK, Sj. Irska	7,204	30.8(29.6- 32.1)	11.0(10.0- 12.2)	35.8(32.8- 39.1)
UK, Škotska	37,142	31.0(30.4- 31.6)	8.7(8.2- 9.1)	27.9(26.6- 29.3)
UK, Wales	16,274	28.7(27.8- 29.5)	8.6(7.9- 9.2)	29.8(27.7- 32.0)
Centralna Europa	234,825	42.3(42.0- 42.5)	14.8(14.6- 14.9)	34.9(34.5- 35.3)
Austrija	27,201	43.0(42.4- 43.6)	16.7(16.1- 17.2)	38.8(37.6- 40.0)
Belgija	30,944	44.8(44.2- 45.4)	15.4(14.9- 16.0)	15.4(14.9- 16.0)
Francuska	17,715	43.2(42.5- 44.0)	13.8(13.2- 14.4)	31.9(30.7- 33.1)
Njemačka	72,209	42.8(42.4- 43.2)	15.6(15.3- 16.0)	36.4(35.7- 37.2)
Švicarska	8,812	44.7(43.6- 45.8)	15.3(14.4- 16.3)	34.4(32.4- 36.4)
Nizozemska	77,944	40.0(39.6- 40.4)	13.4(13.1- 13.7)	33.4(32.7- 34.1)

Sjeverna Europa	148,007	39.6(39.3- 39.8)	13.2(13.0- 13.4)	33.3(32.9- 33.8)
Hrvatska	22,779	35.0(34.3- 35.6)	14.8(14.2- 15.5)	42.4(40.8- 44.1)
Italija	83,941	42.3(41.9- 42.7)	14.3(14.0- 14.6)	33.8(33.1- 34.5)
Malta	956	29.1(26.1- 32.4)	10.3(8.0- 13.2)	35.4(28.2- 44.3)
Portugal	14,642	37.3(36.5- 38.1)	11.2(10.6- 11.9)	30.1(28.7- 31.7)
Slovenija	8,932	36.5(35.5- 37.6)	10.7(9.9- 11.6)	29.4(27.3- 31.6)
Španjolska	16,757	37.7(36.9- 38.4)	10.7(10.2- 11.2)	28.3(27.1- 29.7)
Istočna Europa	129,177	32.4(32.1- 32.6)	10.6(10.4- 10.9)	32.8(32.1- 33.5)
Bugarska	25,693	23.3(22.8- 23.9)	6.2(5.8- 6.7)	26.6(24.9- 28.5)
Češka	42,513	34.3(33.8- 34.9)	11.5(11.1- 11.9)	33.5(32.3- 34.7)
Estonija	5,394	33.9(32.5- 35.3)	11.7(10.5- 13.0)	34.6(31.3- 38.1)
Latvija	8,383	31.8(30.7- 32.9)	12.2(11.2- 13.2)	38.3(35.5- 41.4)
Litva	10,522	28.9(27.9- 29.8)	9.1(8.4- 9.9)	31.7(29.4- 34.1)
Poljska	23,387	38.5(37.9- 39.2)	14.4(13.8- 15.0)	37.4(36.0- 38.9)
Slovačka	13,285	35.4(34.6- 36.3)	10.3(9.6- 11.0)	29.0(27.2- 30.9)
Europa	917,568	39.0(38.8-39.2)	13.0(12.9-13.1)	33.3(33.0-33.6)

Europski prosjek preživljenja je značajno porastao na 13,4% (13.2-13.6%) u zadnjem razdoblju koje se promatralo (2005.-2007.), u odnosu na najranije razdoblje (1999.-2001.) kad je bilo 11,6% (11.4-11.8%).

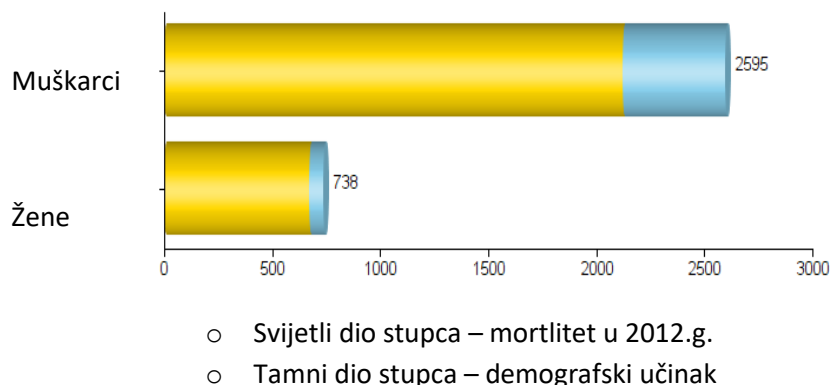
Predikcije GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola do 2035. godine

Prediktivne analize GLOBOCAN 2012 baze podataka (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>) koje uzimaju u obzir demografske učinke i procjene stopa incidencije i mortaliteta u 2012. predviđaju da će 2035. godine broj oboljelih od raka pluća u Hrvatskoj narasti na 3629 za oba spola (2757 muškaraca i 872 žene) (Slika 1.), a broj umrlih na 3333 (2595 muškaraca i 738 žena) (Slika 2.)



- Svijetli dio stupca – incidencija u 2012.g.
- Tamni dio stupca – demografski učinak

Slika 1. Incidencija - predikcija GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola do 2035. godine za Hrvatsku (3.5.2018.)



Slika 2. Mortalitet - predikcija GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola do 2035. godine za Hrvatsku (3.5.2018.)

Procjena posljedica raka pluća (YLD i DALY)

Prema on-line analizi u Global Burden of Disease (GBD) baze podataka Instituta za metriku i evaluaciju zdravlja (Institute for Health Metrics and Evaluation) Sveučilišta u Washingtonu, <http://www.healthdata.org/croatia>, rak pluća zauzima treće mjesto među vodećih deset uzroka prijevremene smrtnosti, odnosno godina života s invaliditetom (engl. Years Lived with Disability, YLDs) u 2016.g. iza ishemičke bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti. Takva situacija glede raka pluća se nastavlja od 2005.g., premda se u 2016.g. bilježi pad od -4,8%.

Prema istom izvoru, <http://www.healthdata.org/search-gbd-data>, u 2016.g. rak pluća je uzrokovao 1.380.8 (1.190.9 – 1.589.91)/100 000 DALY-a (engl. Disability-Adjusted Life Year) u oba spola.

3.3 Karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC)

Javlja se u otprilike 10-20% svih oboljelih od karcinoma pluća. Vrlo je agresivan i često se dijagnosticira u uznapredovaloj fazi.

Karcinom pluća malih stanica

Stadij bolesti	5-godišnje preživljenje, %
Ograničena bolest	20%
Proširena bolest	<5%

3.4 Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa:

4. Karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom
5. Adenokarcinom
6. Karcinom velikih stanica je karakteriziran velikim stanicama pod mikroskopom, i obično je agresivniji od prva dva podtipa NSCLC-a.

Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC-a pa se govori o NOS-NSCLC-u (engl. Not Otherwise Specified).

2011. godine preporučena je nova klasifikacija adenokarcinoma pluća zbog nekoliko razloga: adenokarcinom ili NSCLC "not otherwise specified, NOS" trebaju biti testirani na EGFR mutacije zbog predviđanja terapijskog odgovora na EGFR inhibitore tirozin kinaze; histologija adenokarcinoma je prediktivni čimbenik za poboljšani ishod uz terapiju pemetreksedom; skvamozni karcinom predstavlja rizični faktor za krvarenje opasno po život uz terapiju bevacizumabom.

Karcinom pluća ne-malih stanica, TNM-klasifikacija 7. izdanje

Stadij bolesti	TNM-klasifikacija 7. izdanje	5-godišnje preživljenje, %
IA	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2aN0M0	58
IIA	T1a-T2aN1M0 ili T2bN0M0	46
IIB	T2bN1M0 ili T3N0M0	36
IIIA	T1a-T3N2M0 ili T4N0-1M0	24
IIIB	T4N2M0 ili T1a-T4N3M0	9
IV	Bilo koji T bilo koji N M1a ili M1b	<5%

M0 bez udaljenih metastaza; M1 udaljene metastaze

Karcinom pluća ne-malih stanica, TNM-klasifikacija 8. izdanje

Dana 1. siječnja 2017.g. je stupilo na snagu 8. izdanje TNM klasifikacije. Ključne razlike prema prethodnom izdanju su:

Veličina tumora određena je najvećom dimenzijom solidnog dijela određenog korištenjem kompjuterizirane tomografije* (klinički) ili invazivnog dijela (patologija#).

Veličina tumora je podijeljena u segmente od po 1 cm do ukupno 5 cm.

Tumori > 5, ali ≤ 7 cm su klasificirani kao T3.

Tumori ≥ 7 cm su klasificirani kao T4.

Tumori koji uključuju glavno stablo bronha ili uzrokuju plućnu atelektaziju ili opstruktivni pneumonitis klasificiraju se kao T2 bez obzira na udaljenost od karine ili na to uzrokuju li djelomičnu ili potpunu atelektaziju pluća.

Tumori koji uključuju dijafragmu klasificiraju se kao T4.

Tumori koji uključuju jedno udaljeno (ekstratorakalno) mjesto klasificiraju se kao M1b.

Tumori koji uključuju više udaljenih mjesta klasificiraju se kao M1c.

* S postavkama radiološkog prozora pluća, debljine od 1 mm. Ako je prisutno nekoliko područja solidnog i invazivnog tumora, pomnožiti najveću ukupnu dimenziju (uključujući komponente kao zrnato staklo ili lepidičke) s udjelom koji je solidan (imaging) ili invazivan (histologija).

Ipak treba dodatno napomenuti najveću ukupnu dimenziju (uključujući komponente kao zrnato staklo ili lepidičke).

Institucije i kliničari izvan Sjedinjenih Američkih Država su usvojili pomno planirano osmo izdanje 1. siječnja 2017. U Sjedinjenim Državama, registri za tumore su prema svojim postavkama morali nastaviti koristiti sedmo izdanje izdanja do 2018. godine. To potencijalno znači da podaci tijekom 2017. godine iz Sjedinjenih Država i ostatka svijeta neće biti potpuno kompatibilni.

Dostupnost velikog broja podataka potiče veću granularnost koja omogućava opisivanje specifičnijih karakteristika tumora i pruža alat koji pomaže u jasnijoj komunikaciji.

Definicije za TNM deskriptore 8. izdanja TNM-klasifikacije raka pluća

T (primarni tumor)

Tx	Tx ne može se procijeniti prisutnost primarnog tumora ili tumor koji je dokazan prisutnošću zloćudnih stanica u sputumu ili ispirku bronha, ali se ne može vizualizirati slikovnim metodama ili bronhoskopijom
T0	Bez dokaza primarnog tumora
Tis	Karcinom in situ (skvamozni ili adenokarcinom)
T1	Tumor ≤ 3 cm u najvećem promjeru okružen plućima ili visceralnom pleurom bez bronhoskopskog dokaza invazije proksimalno od lobarnog bronha (npr., tumor nije vidljiv u glavnom bronhu)
T1a(mi)	Minimalno invazivni karcinom
T1a	Tumor ≤ 1 cm u najvećem promjeru Tumor koji se površiniski širi u centralni dišni put*
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 cm ali ≤ 2 cm u najvećem promjeru

T1c	Tumor >2 ali ≤3 cm u najvećem promjeru
T2	Tumor>3 ali ≤5 cm ili tumor: invadira visceralnu pleuru #, zahvaća glavni bronh neovisno o udaljenosti od karine (ne zahvaća karinu), povezan s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi u hilarnu regiju te zahvaća dio ili cijelo pluće#
T2a	Tumor>3 ali ≤4 cm u najvećem promjeru
T2b	Tumor >4 ali ≤5 cm u najvećem promjeru
T3	Tumor>5 ali ≤7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u istom režnju kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: stijenku prsnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i tumore gornjeg sulkusa), frenički živac, parijetalni perikard
T4	Tumor>7 cm u najvećem promjeru ili prisutnost odvojenih tumorskih čvorova u različitom režnju ipsilateralnog pluća kao i primarni tumor ili tumor koji direktno zahvaća bilo koju od ovih struktura: ošit, medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, nervus laryngeus recurrens, jednjak, kralježnicu i karinu

N (zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova)

Nx	ne može se procijeniti jesu li zahvaćeni regionalni limfni čvorovi
N0	Bez metastaza (rasadnica) u regionalne limfne čvorove
N1	Metastaze u ipsilateralne peribronhalne i/ili ipsilateralne hilarne limfne čvorove i intrapulmonarne čvorove, uključujući i direktnu zahvaćenost
N2	Metastaze u ipsilateralne medijastinalne i/ ili supkardinalne limfne čvorove
N3	Metastaze u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne, ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove

M (udaljene metastaze (rasadnice))

M0	Bez udaljenih metastaza
M1a	odvojeni tumorski čvorovi u kontralateralno pluće; tumor s pleuralnim ili perikardijalnim čvorovima ili maligni pleuralni ili perikardijalni izljev#
M1b	Pojedinačne ekstratorakalne metastaze
M1c	Multiple ekstratorakalne metastaze (1 ili>1 organ)

*Površinsko širenje tumora bilo koje veličine ali ograničeno na zid dušnika ili bronha.

#Atelektaze ili opstruktivni pneumonitis proširen na hilus; takvi tumori su klasificirani kao T2a ukoliko su >3 i ≤4 cm, T2b ukoliko su >4 i ≤5 cm. # Pleuralne efuzije su isključene ako su citološki negativne, beskrvne, transudativne, i ako je klinički procijenjeno da nisu uzrokovane tumorom.

Histopatološki podtip može biti pouzdano dijagnosticiran na citološkim nalazima u 75% slučajeva. Dijagnoza NSCLC-NOS (eng. Non-Small-Cell Lung Cancer- Not Otherwise Specified) češća je u citoloških nalaza nego li u (kiruških) biopsija. Analiza mutacija, poput EGFR

(epidermalni faktor rasta) analize, može uspješno biti provedena u više od 90% citoloških uzoraka.

3.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija

NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija.

Genomske alteracije u NSCLC s osvrtom na mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) i mutacije kinaze anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK)

Najčešće genomske alteracije u NSCLC

	Tip alteracije	Učestalost	Značenje
EGFR	Mutacija	10-35%	Prognostičko i prediktivno
ALK	Preslagivanje	3-7%	Prediktivno, ali ne prognostičko
ROS1	Preslagivanje	1%	Prediktivno, ali ne prognostičko
RET	Preslagivanje	1%	Niti prediktivno niti prognostičko
BRAF	Mutacija	1-3%	Niti prediktivno niti prognostičko
FGFR-1	Amplifikacija	20%	Samo prognostičko(negativno)
MET	Amplifikacija	2-4%	Samo prognostičko(negativno)

Mutacije EGFR (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR; ErbB-1; HER1 kod ljudi) je receptor stanične površine članova familije epidermalnih faktora rasta (EGF-familija) ekstracelularnih protein liganada. Receptor epidermalnog faktora rasta je član ErbB familije receptora, subfamilije od četiri blisko srodna receptora tirozinske kinaze: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) i Her 4 (ErbB-4). Ove mutacije povećavaju kinaznu aktivnost koja dovodi do hiperaktivacije signalnih puteva za preživljenje u stanicama karcinoma. Te su mutacije češće u žena nepušačica (manje od 100 popušanih cigareta u životu). Najčešće EGFR mutacije su delecija na eksonu 19 (oko 45% bolesnika) te mutacija na eksonu 21 (oko 40% bolesnika). Ostale rjeđe mutacije uključuju točkastu mutaciju na eksonu 21 i eksonu 18. Bolesnici s navedenim mutacijama su osobito osjetljivi na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom. Učestalost mutacija je različita u različitim populacijama, te se kreće oko 10% u američkoj populaciji, 10-16% u europskoj populaciji do čak 50% u Japanu.

Primarna i stečena otpornost na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom

Bolesnici s gore navedenim mutacijama su osobito osjetljivi na liječenje erlotinibom, gefitinibom i afatinibom. Kontrola bolesti postiže se u oko 80% bolesnika, ali nažalost dolazi do razvoja sekundarne rezistencije na navedene lijekove. Opisana je i primarna rezistencija na liječenje navedenim inhibitorima tirozin kinaze. Stečena rezistencija javlja se kod većine bolesnika nakon 8-16 mjeseci liječenja erlotinibom ili gefitinibom. Prema drugim literaturnim podacima kod svih bolesnika liječenih afatinibom, erlotinibom i gefitinibom dolazi do progresije bolesti nakon medijana od 9-12 mjeseci zbog

razvoja sekundarne rezistencije. Kao najčešći mehanizam opisuje se razvoj sekundarne T790M mutacije (oko 60%), ili mezenhimalno-epitelijalna tranzicija (MET genska amplifikacija koja predstavlja jedan od najznačajnijih mehanizama stečene rezistencije) te moguća histološka transformacija NSCLC u SCLC. Trenutno nema smjernica za ponovnu biopsiju i molekularno testiranje pri progresiji bolesti, a u tijeku su klinička ispitivanja lijekova za prevladavanje rezistencije na navedene lijekove.

Mutacije ALK (engl. Anaplastic Lymphoma Kinase)

Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. ALK tyrosine kinase receptor) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. ALK inhibitori su potencijalni antikancerogeni lijekovi koji djeluju na tumore s ALK varijacijama kao što je EML4-ALK translokacija. Fuzijski gen između EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i ALK je u nekim slučajevima odgovoran za stvaranje NSCLC.

Radi se o mutaciji receptorske tirozin kinaze koja je promijenjena u različitim karcinomima, uključujući i NSCLC. Vjeruje se da dolazi do fuzije ALK u različitim kombinacijama, što dovodi do povećane kinazne aktivnosti i aktivacije staničnih puteva uključenih u stanični rast i proliferaciju. Češće se javlja u nepušača, 'light' pušača (manje od 10 kutija godišnje) te je povezana s mlađom dobi. U većini slučajeva se ALK mutacije ne poklapaju s EGFR mutacijama. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima. Učestalost u karcinomima pluća opisuje se od 3-5%, prema nekim literaturnim podacima oko 2-7%, ovisno o populaciji.

Otpornost na liječenje krizotinibom

Dok je krizotinib visoko aktivan u bolesnika s ALK-pozitivnim NSCLC (zbog čega je u Americi odobren kao monoterapija u 1. i 2. liniji liječenja, a u Europi za sada u 2. liniji liječenja) gotovo svi bolesnici razviju otpornost na lijek, obično unutar 9-11 mjeseci liječenja zbog čega dolazi do progresije bolesti. U literaturi je opisano nekoliko različitih mehanizama otpornosti. U oko jedne trećine, tumori su stekli sekundarnu mutaciju unutar domene ALK tirozin kinaze. Najčešće otporna mutacija je tzv. gatekeeper L1196M mutacija, koju vrlo blisko slijedi G1269A mutacija. Ostale se mutacije pojavljuju na reziduama 1151, 1152, 1156, 1174, 1202, 1203 i 1206. G1202R mutacija je značajna, jer daje visoku razinu otpornosti na krizotinib kao i za iduću generaciju ALK inhibitora. Drugi mehanizam otpornosti krizotiniba je amplifikacija ALK fuzijskog gena. Može se dogoditi sama ili u kombinaciji sa sekundarnom mutacijom otpornosti. Konačno, pokazano je za niz alternativnih ili tzv. bypass signalnih puteva da posreduju otpornost na krizotinib. To uključuje abnormalnosti u signalnim putevima za receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR), KIT i receptor za inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGF1R) i sugerira potencijalnu potrebu za kombiniranom terapijom u nadvladavanju otpornosti. Upravo zbog različitih mehanizama rezistencije potreban je razvoj lijekova druge generacije koji bi nadvladali navedenu rezistenciju. Tako je u SAD odobren ceritinib (za bolesnike s progresijom bolesti na krizotinib ili zbog nepodnošenja krizotiniba), a u Japanu alektinib, dok su ostali lijekovi u različitim fazama kliničkih ispitivanja.

Ostale mutacije

Identificirane su ostale manje učestale pokretačke mutacije u karcinomu pluća ne-malih stanica, uključujući ROS1, BRAF, HER2, β -katenin, DDR2 i MEK1. Njihova potencijalna uloga u terapiji se tek definira. Mnogostruka ispitivanja i ispitivanja cijelog genoma mogu utvrditi prisutnost navedenih potencijalnih meta. Poboljšani rezultati terapije usmjerene na molekularnu abnormalnost pokretač su razvoja visoko specifičnog liječenja.

3.4.2. Receptor programirane stanične smrti 1 (engl. programmed cell death receptor, PD1) i ligand PD-L1

Autofagija je fiziološki katabolički proces od vitalnog značaja za preživljavanje stanica. Kod održane homeostaze, stanice tim procesom čiste oštećene organele i recikliraju hranjive tvari. Karcinom je složena bolest s nekontroliranim rastom stanica. Odnos između autofagije i karcinoma je složen jer autofagija može doprinijeti preživljavanju ili uništavanju malignih stanica ovisno o stupnju razvoja tumora. Prekomjerna ekspresija receptora programirane stanične smrti (engl. programmed cell death receptor, PD-L1) na membranama stanica karcinoma opažena je u nekoliko vrsta karcinoma. Interakcija liganda PD-L1 receptora na stanicama karcinoma s PD1 receptorom na površini T-stanica uzrokuje da stanice karcinoma izbjegnu reakciju s imunološkim sustavom. PD1-PD-L1 interakcija prevenira aktivaciju novih citotoksičnih T-stanica u limfnim čvorovima i njihovo kasnije regrutiranje u tumor. Imunopatogenost PD1 se dodatno očituje njegovom povezanošću s autofagijom. Smanjenje ovog receptora kao posljedice liječenja, povećava autofagiju i potiče recikliranje hranjivih tvari i uklanjanje toksičnih vrsta, čime se potiče preživljavanje stanica.

Dodatno, uključivanje PD-L1 / PD1 može inducirati autofagiju u obližnjim T-stanicama zbog smanjenja aminokiselina triptofana i arginina te zbog oduzimanja hranjivih tvari kao što je glukoza, nakon čega slijedi smanjenje metabolizma glukoze. Otpornost na terapiju karcinoma pripisuje se različitim putevima u onkogenezi, uključujući inhibiciju tumorskih supresora, promjenu metaboličkog okruženja tumora i povećanje autofagije.

Imunosupresija - blokiranje PD-L1/PD1 osi putem antitijela kao što su anti-PD1 ili anti-PD-L1 izaziva autofagiju u tumorskim stanicama, što omogućuje recikliranje hranjivih tvari i signale od strane okolnih stanica i oslobađanje citokina i ekstracelularnih vezikula koje signaliziraju trajnu štetu u malignoj stanici.

Sažetak bioloških inhibitora(monoklonalnih antitijela) PD-L1/PD1 osi	
Ime lijeka	Cilj
Nivolumab	PD1
Pembrolizumab	PD1
Atezolizumab	PD-L1
MEDI4736 (durvalumab)	PD-L1

3.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

Liječenje raka pluća ne-malih stanica ovisi o stupnju proširenosti bolesti, histološkom tipu tumora te općem stanju bolesnika. Plan liječenja mora donijeti multidisciplinarni tim (torakalni kirurg, radiolog, patolog, pulmolog i onkolog). Podatci europskih, američkih i hrvatskih kliničkih smjernica nalaze se u nastavku.

3.5.1. ESMO smjernice, listopad 2018.

Druga linija liječenja NSCLC bez aktivacijskih mutacija

Unatrag nekoliko godina tri lijeka inhibitora PD-1 or PD-L1 odobrena su u SAD-u i Europi u drugoj liniji liječenja: nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab, među kojima nema većih razlika u smislu učinkovitosti i sigurnosti. Navedeni su odobreni na temelju rezultata RCT faze III, zbog statistički značajne rezlike u ukupnom preživljenju u usporedbi s docetakselom. Postoje dvije osnovne razlike, koje mogu imati utjecaja na odabir terapije: 1. PD-L1 ekspresija: nivolumab i atezolizumab su odobreni u bolesnika prethodno liječenih bolesnika s uznapredovalim NSCLC neovisno o PD-L1 ekspresiji, dok je pembrolizumab odobren samo kod bolesnika s PD-L1 \geq 1%; 2. Vrijeme primjene: atezolizumab i pembrolizumab su odobreni za primjenu jednom svaka tri tjedna, dok se nivolumab primjenjuje jednom svaka dva tjedna, sukladno odbrenju EMA-e. FDA je nedavno odobrio primjenu svaka 4. tjedna za nivolumab.

Preporuke

- Bolesnicima s kliničkom ili radiološkom progresijom nakon 1. linije liječenja, s PS 0-2, treba ponuditi 2. liniju liječenja [I, A].
- Pojačani učinak anti- PD-1/PD-L1 opažen je u svim kliničkim ispitivanjima faze III (atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab) u bolesnika s većom PD-L1 ekspresijom u usporedbi s bolesnicima bez/s manjom ekspresijom PD-L1. No neselektirani bolesnici također mogu imati poboljšano preživljenje u usporedbi s docetakselom [I, A].
- PD-L1 i PD-1 inhibitori (nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab) su lijekovi izbora za većinu bolesnika s uznapredovalim, prethodno liječenim PD-L1 naive NSCLC, neovisno o PD-L1 ekspresiji [I, A].
- Atezolizumab se preporuča u bolesnika s uznapredovalim NSCLC prethodno liječenih s jednom ili dvije linije kemoterapije [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]
- Nivolumab se preporuča u oba, skvamoznom [I, A; ESMO-MBCS v1.1 score: 5] i neskvamoznom NSCLC [I, A; ESMO-MBCS v1.1 score: 5]
- Pembrolizumab se preporuča u bolesnika s prethodno liječenih bolesnika s NSCLC, uz PD-L1 ekspresiju $>$ 1% [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5].

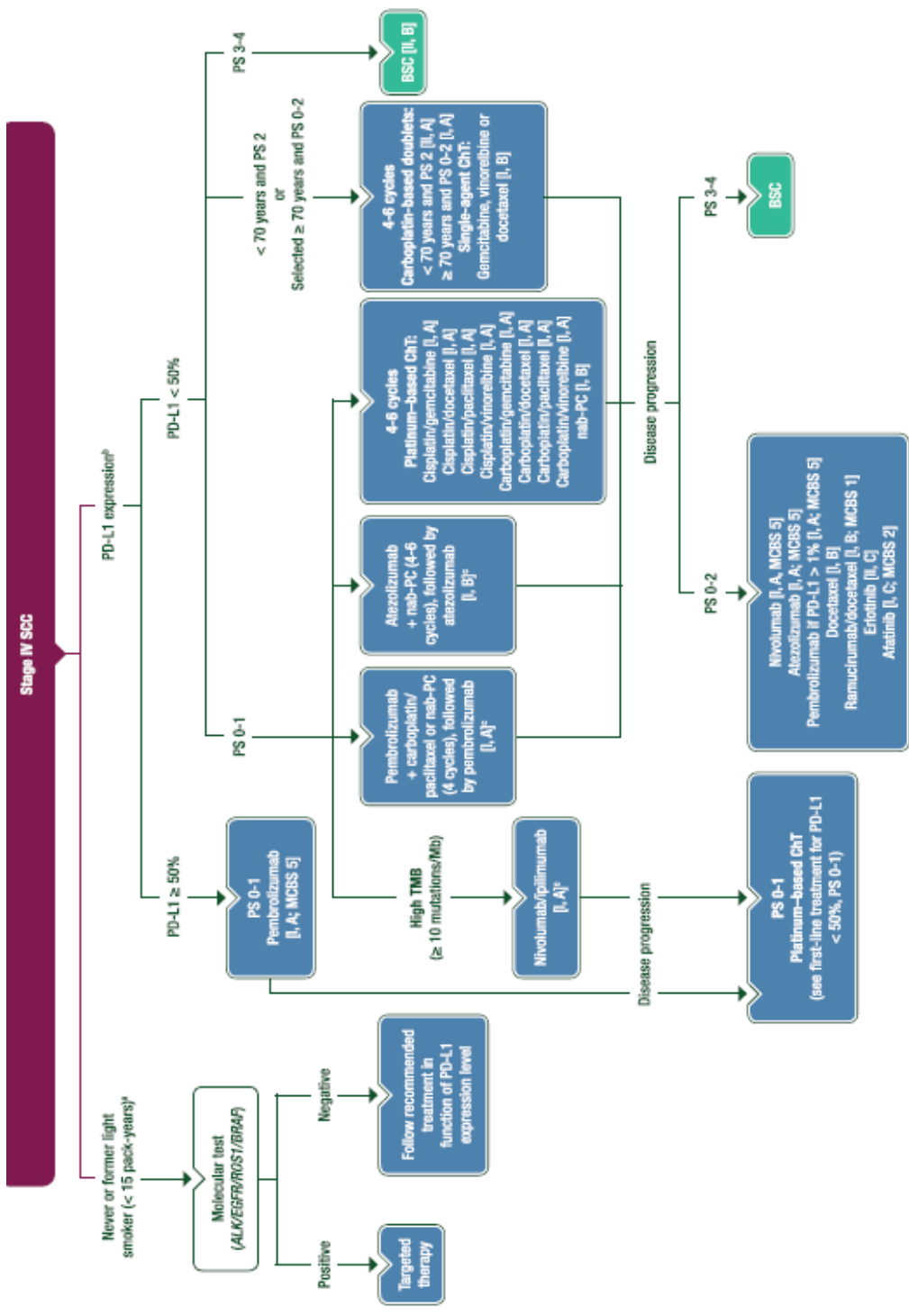


Figure 1. Treatment algorithm for stage IV SCC.

*Molecular testing is not recommended in SCC, except in those rare circumstances when SCC is found in a never-, long-time ex- or light-smoker (< 15 pack-years).

†In absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.

‡Not EMA-approved.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TMB, tumour mutation burden.

Stage IV NSCC: Molecular tests negative (ALK/BRAF/EGFR/RD5T)

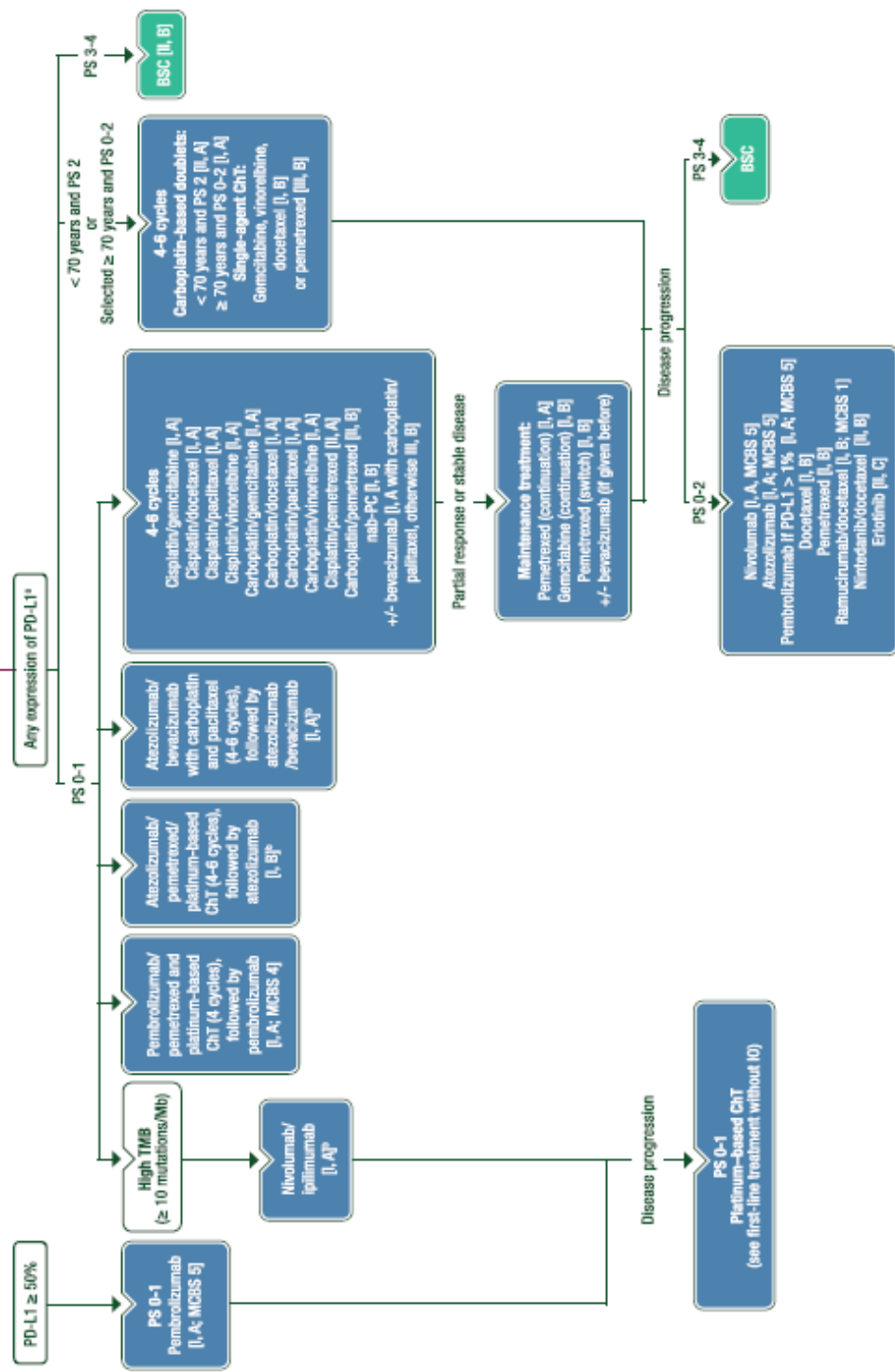


Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests negative (ALK/BRAF/EGFR/RD5T).
^aIn absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.
^bNot EMA-approved.
 ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; IO, immuno-oncology; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TMB, tumour mutation burden.

3.5.2. Smjernice: National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 4.2018, Non-Small Cell Lung Cancer

Ciljana terapija

Ciljni lijekovi za bolesnike s genetičkim alteracijama

Genetička alteracija (npr. događaj pokretač, pogonska mutacija)	Dostupan ciljni lijek s aktivnošću protiv događaja pokretača u karcinomu pluća
Visoka razina MET amplifikacije ili MET exon 14 preskočena(skipping) mutacija	Krizotinib
RET preslagivanje	Kabozantinib Vandetanib
HER2 mutacije	Ado-trastuzumab emtansin

Ciljna terapija za uznapredovalu ili metastatsku bolest

Naknadna terapija

Procjena odgovora pomoću CT poznatih mjesta bolesti s kontrastom ili bez njega svakih 6-12 tjedana. Vrijeme skeniranja CT-oma unutar parametara Smjernica jest klinička odluka.

EGFR mutacija	ALK preslagivanje	ROS1 preslagivanje	BRAF V600E mutacija	PD-L1 ekspresija
Prva linija terapije				
Afatinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib	Alektinib Ceritinib Krizotinib	Ceritinib Krizotinib	Dabrafenib/trametinib	Pembrolizumab
Naknadna terapija				
Osimertinib	Alektinib Brigatinib Ceritinib		Dabrafenib/trametinib	Atezolizumab Nivolumab Pembrolizumab

Razine PD-L1 ekspresije

Ljudska inhibitorna protutijela (engl. Human immune-checkpoint–inhibitor antibodies) inhibiraju PD-1 receptor ili PD-L1, što poboljšava antitumorsku imunost; PD-1 receptori su eksprimirani na aktiviranim citotoksičnim T stanicama. Nivolumab i pembrolizumab inhibiraju PD-1 receptore. Atezolizumab i durvalumab inhibiraju PD-L1. NCCN Panel preporučuje (kategorija 2A) imunohistokemijsko testiranje (IHC) za PD-L1 ekspresiju prije prve linije liječenja u bolesnika s metastatskim NSCLC s negativnim ili nepoznatim rezultatima testiranja za EGFR mutacije, BRAF V600E mutacije, ALK preslagivanje i ROS1 preslagivanje. Iako nije optimalni biomarker, PD-L1 ekspresija je trenutno najbolji dostupni biomarker za procijenu jesu li bolesnici kandidati za pembrolizumab. Testiranje za PD-L1 nije potrebno za propisivanje nivolumaba ili atezolizumaba za naknadnu terapiju. Bez obzira na razinu ekspresije PD-L1, temeljem podataka u postavci druge linije, čini se da je imunoterapija manje učinkovita kod tumora s aktivirajućom mutacijom (kao što su EGFR mutacije, ALK preslagivanje i MET mutacije). Ekspresija PD-L1 je kontinuirano promjenjiva i dinamična; stoga je granična vrijednost za pozitivan rezultat artifičijelna. Pacijenti s PD-L1 ekspresijskim razinama neposredno ispod i iznad 50% vjerojatno će imati slične odgovore. Jedinostveni anti-PD-L1 IHC testovi su razvijeni za svaki od različitih inhibitora imunih kontrolnih točaka. Definicija pozitivnog rezultata PD-L1 testa razlikuje se ovisno o tome koji se biomarkerski test koristi.

Sistemska terapija za uznapređovalu ili metastatsku bolest

Uznapređovala bolest:

- Kao inicijalnu terapiju za uznapređovali karcinom pluća treba dozirati lijek na način postizanja najveće vjerojatnosti koristi, a s toksičnošću koja je prihvatljiva i liječniku i pacijentu.
- Stadij, gubitak težine, opće stanje i spol predviđaju preživljavanje.
- Kemoterapija na bazi platine produžuje preživljavanje, poboljšava kontrolu simptoma i daje vrhunsku kvalitetu života u usporedbi s najboljom potpornom skrbi.
- Histologija NSCLC je važna kod odabira sistemske terapije.
- Kombinacije platine su dovele do platoa u ukupnoj stopi odgovora (\approx 25% -35%), vremenu do progresije (4-6 mj), medijanu preživljavanja (8-10 mj), 1-godišnjoj stopi preživljavanja (30% - 40%) i 2-godišnjoj stopi preživljavanja (10% -15%) u bolesnika u dobroj kondiciji.

Inicijalna citotoksična terapija

- Postoji veća učinkovitost i smanjena toksičnost za terapiju cisplatina/pemetreksed u bolesnika s neskvamoznom histologijom, u usporedbi s terasprijom cisplatina/gemcitabin.
- Kod bolesnika sa skvamoznom histologijom postoji bolja učinkovitost za terapiju cisplatina/gemcitabin u usporedbi s terapijom cisplatina/pemetreksed.
- Dva su režima lijeka poželjna; treći citotoksični lijek povećava stopu odgovora, ali ne i preživljavanje. Terapija s jednim lijekom može biti prikladna kod odabranih pacijenata. Procjena odgovora nakon 2 ciklusa, zatim svaka 2-4 ciklusa s CT-om poznatih mjesta bolesti s kontrastom ili bez njega ili kada je je to klinički indicirano.

Terapija održavanja

- Nastavak održavanja se odnosi na korištenje barem jednog lijeka koji se davao u prvoj linji terapije, nakon 4-6 ciklusa, u odsutnosti progresije bolesti. Prelazak na drugu vrstu održavanja (engl. Switch maintenance) odnosi se na započinjanje liječenja drugim lijekom koji nije uključen kao dio režima liječenja prve linije, u odsutnosti progresije bolesti, nakon 4-6 ciklusa početne terapije.

Naknadna terapija

- Procjena odgovora s CT-om poznatih mjesta bolesti s kontrastom ili bez njega svakih 6-12 tjedana. Vrijeme CT skeniranja unutar parametara Smjernica je klinička odluka.

Sistemska terapija za uznapredovalu ili metastatsku bolest*, **

Opcije inicijalne citotoksične terapije

Adenokarcinom, Velikih stanica, **NSCLC NOS** (opće stanje, engl. performance status, **PS 0-1**)

Bevacizumab/karboplatina/paklitaksel (kategorija 1)^{†,‡,#}

Bevacizumab/karboplatina /pemetreksed^{†,‡,#}

Bevacizumab/cisplatina/pemetreksed^{†,‡,#}

Karboplatina/albumin-vezan paklitaksel (dokaz razine 1)

Karboplatina/docetaksel (dokaz razine 1)

Karboplatina/etoposid (dokaz razine 1)⁷

Karboplatina/gemcitabin (dokaz razine 1)

Karboplatina/paklitaksel (dokaz razine 1)

Karboplatina/pemetreksed (dokaz razine 1)

Cisplatina/docetaksel (dokaz razine 1)

Cisplatina/etoposid (dokaz razine 1)

Cisplatina/gemcitabin (dokaz razine 1)

Cisplatina/ paklitaksel (dokaz razine 1)

Cisplatina/ pemetreksed (dokaz razine 1)

Gemcitabin/docetaksel (dokaz razine 1)

Gemcitabin/vinorelbin (dokaz razine 1)

Pembrolizumab/karboplatina/pemetreksed[¶]

Pembrolizumab/cisplatina/pemetreksed[¶]

*Albumin-vezan paklitaksel može biti zamijenjen ili paklitakselom ili docetakselom u bolesnika koji su nakon dobivanja paklitaksela ili docetaksa treba davati do progresije bolesti. ‡ Svaki režim s visokim rizikom od trombocitopenije i potencijalnim rizikom od krvarenja treba koristiti s oprethodno dan.

3.5.3. Hrvatske smjernice

Preporučeno liječenje bolesnika s lokaliziranim/lokalno uznapredovalim karcinomom pluća

Druga linija liječenja

Druga linija liječenja bolesnika bez aktivacijskih mutacija

Progresija bolesti tijekom ili nakon prve linije liječenja a opće stanje bolesnika zadovoljava	Monoterapija: najčešće docetaksel ili pemetreksed (za neskvamozni tip)
Ovisno o prvolinijskoj terapiji i odgovoru na nju	Može se ordinirati i kombinacija dvaju citostatika temeljena na platini
Bolesnici s adenokarcinomom kod kojih je došlo do brze progresije ili se radi o refraktornoj bolesti	Docetaksel i nintedanib

Lijekovi koji se ordiniraju u drugoj liniji liječenja mogu se primjenjivati do progresije bolesti / neprihvatljive toksičnosti.

U drugoj liniji liječenja u obzir dolazi primjena nivolumab ili pembrolizumab ili **atezolizumab** imunoterapije

Druga linija liječenja bolesnika s aktivacijskim mutacijama

EGFR aktivacijske mutacije	erlotinib gefitinib ili afatinib ako nije prije primijenjen
Rezistentna mutacija T790M	osimertinib

Progresija bolesti u bolesnika liječenih tirozin kinaznim inhibitorima EGFR-a rebiopsija ili uzeti krv za analizu mutacija (liquid biopsy)

ALK mutacije krizotinib (ako nije bio prije primijenjen)

ceritinib ili alektinib (prije liječeni krizotinibom)

Treća linija liječenja

Kada dođe do progresije bolesti tijekom ili nakon druge linije liječenja, može se primijeniti treća linija liječenja.

EGFR aktivacijske mutacije

erlotinib
gefitinib ili
afatinib ako nije prije primijenjen

ALK mutacija

nakon progresije na krizotinib preporučuje se
ceritinib ili alektinib

Kod bolesnika s adenokarcinomom pluća i nepoznatim statusom EGFR-a (iz postojećega patohistološkog/citološkog materijala ne može se napraviti testiranje EGFR-a)

erlotinib

U trećoj liniji liječenja u obzir dolazi primjena imunoterapije

nivolumab ili pembrolizumab ili **atezolizumab**

Nema dovoljno podataka koji bi preporučili primjenu citotoksičnih lijekova u trećoj liniji liječenja.

4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

Korišteni su slijedeći izvori informacija: objavljeno Europsko izvješće o ocjeni dokumentacije (engl. European Public Assessment Report, EPAR), Micromedex Drugdex Database, kao i objavljene publikacije pronađene pretraživanjem standardnih literaturnih baza podataka te web stranica HTA ustanova.

4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

You i sur. (2018.) proveli su mrežnu meta-analizu u svrhu usporedbe anti-PD-1 i anti-PD-L1 imunoterapije u bolesnika s metastatskim, prethodno liječenim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) kod kojih nije bila uspješna prva linija liječenja. Pretražene su elektroničke baze podataka u svrhu pronalaženja prihvatljivih kliničkih ispitivanja. Krajnji su ishodi uključivali opće preživljavanje (engl. Overall survival, OS), preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression free survival, PFS) i objektivni odgovor. Izvađeni su omjeri rizika (engl. Hazard ratio, HR) ili omjeri vjerojatnosti (engl. odds ratio, OR) i odgovarajući intervali pouzdanosti od 95% (CI). Mrežna meta-analiza provedena je korištenjem učestalog pristupa za usporedbu višestrukih tretmana. Ukupno su randomizirana 3024 bolesnika: njih 1117 je primilo anti-PD-1 terapiju (nivolumab + pembrolizumab), 569 je primilo anti-PD-L1 (atezolizumab) i 1338 je primilo docetaksel. Anti-PD-1 (HR, 0,56; 95% CI, 0,48-0,66) i anti-PD-L1 (HR, 0,64; 95% CI, 0,51-0,79) su postigli bolje ukupno preživljenje

(OS) u odnosu na docetaksel i anti-PD-1 je bio superiorniji od docetaksela u preživljenju bez progresije bolesti (PFS) (HR, 0,75; 95% CI, 0,62-0,89). Štoviše, anti-PD-1 je postigao najveći učinak na OS i PFS, s P-rezultatom od 91,2% odnosno 95,5%. Što se tiče tumorskog odgovora, anti-PD-1 skupina je imala veću stopu odgovora od anti-PD-L1 (HR, 0,35; 95% CI, 0,19-0,65) i docetaksel (HR, 0,36; 95% CI, 0,25-0,52) skupina. Nesumnjivo, anti-PD-1 i anti-PD-L1 su pokazali manje toksičnosti nego docetaksel i nije zabilježena značajna razlika između anti-PD-1 i anti-PD-L1 skupina. Anti-PD-1 može biti bolji izbor za bolesnike s metastatskim i prethodno liječenim NSCLC-om kod kojih nije bila uspješna prva linija liječenja.

Ellis i sur. (2017.) napravili su sustavni pregled s ciljem ispitivanja učinkovitost inhibitora imunološke kontrolne točke u usporedbi s drugim kemoterapijama u bolesnika s uznapredovalim NSCLC. Pretraženi su Medline, Embase i PubMed sa svrhom pronalaska randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) koja uspoređuju liječenje inhibitorima imunološke kontrolne točke s liječenjem kemoterapijom u bolesnika sa stupnjem IIIB ili IV NSCLC-a. Bilo je uključeno je 9 RCT-a u 15 publikacija. Nađena je statistički značajna korist ukupnog preživljenja druge linije liječenja nivolumabom (nesvamožni: omjer rizika [HR] = 0,72, 95% interval pouzdanosti [CI], 0,60-0,77, $p < 0,001$, skvamožni: HR = 0,59, 95% CI, ($p < 0,001$) ili druge linije atezolizumaba (HR = 0,73, 95% CI, 0,62-0,87; $p = 0,00000$) ili druge linije pembrolizumaba (u bolesnika s PD-L1 pozitivnim tumorima) (pembrolizumab 2 mg / kg HR = 0,71, 95% CI, 0,58-0,88, $p = 0,008$, pembrolizumab 10 mg/kg HR = 0,61, 95% CI, 0,49-0,75, $p < 0,0001$) ili prve linije liječenja pembrolizumabom (HR = 0,60, 95% CI, 0,41-0,89; $p = 0,005$) u usporedbi s kemoterapijom. Nuspojave su uglavnom bile veće u skupinama na kemoterapiji. Za bolesnike s uznapredovalim stupnjem IIIB/IV NSCLC-a, poboljšanje u ukupnom preživljavanju nadmašilo je štetnost i podržalo upotrebu prve linije pembrolizumaba (u bolesnika s $\geq 50\%$ PD-L1 pozitivnih tumora) ili druge linije nivolumaba, atezolizumaba ili pembrolizumaba (u bolesnika s PD-L1 pozitivnim tumorima).

Baxi i sur. (2018.) napravili su sustavni pregled i meta-analizu s ciljem procjene stope ozbiljnih organ specifičnih imunoloških nuspojava, općih nuspojava povezanih s imunološkom aktivacijom i nuspojave svih anti PD-1 lijekova koje su povezane s problemima mišićno-koštanog sustava) i usporedbe s kontrolnim liječenjima.

Izvori podataka bile su baze Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science i Scopus, pretražene do 16. 03. 2017 i kombinirane s podacima iz ClinicalTrials.gov. Prihvatljive studije obuhvaćale su primarne podatke o kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s karcinomom s rekurentnom ili metastatskom bolesti. Rizik od pristranosti je procijenjen korištenjem Cochrane alata od strane tri neovisna istraživača. Uključeno je 13 relevantnih studija. Podaci o štetnim događajima bili su dostupni na ClinicalTrials.gov za njih osam. Istraživanja su uspoređivala nivolumab ($n = 6$), pembrolizumab (5) ili atezolizumab (2) s kemoterapijom (11), ciljanim lijekovima (1) ili sa oboje (1). Ozbiljne organ specifične imunološke nuspojave bile su rijetke, ali u usporedbi sa standardnom terapijom, stopa hipotireoze (omjer vjerojatnosti 7,56, 95% interval pouzdanosti 4,53 do 12,61), pneumonitisa (5,37, 2,73 do 10,56), kolitis (2,88, 1,30 do 6,37) i hipofizitisa (3,38, 1,02 do 11,08) bile su povećane s anti-PD-1 lijekovima. Od općih nuspojava povezanih s imunološkom aktivacijom povećala se samo stopa osipa (2,34, 2,73 do 10,56). Incidencije umora (32%) i proljeva (19%) bile su visoke ali slične kontroli. Izvještavanje nuspojave u skladu s problemima mišićno-koštanog sustava bilo je nedosljedno; stope su varirale, ali u nekim studijama bile su više od 20% za artraligiju i bol u leđima.

Rizik od organ specifičnih imunoloških nuspojava poput hipotireoze, kolitisa i možda pneumonitisa je povećan s anti-PD-1 lijekovima u usporedbi sa standardnim liječenjima, iako su ukupne stope događaja niske.

Incidencija ozbiljnih organ specifičnih imunoloških nuspojava s lijekom. Vrijednosti su u postotcima (95% CI) ukoliko nije drugačije naznačeno											
Lijek	Nema	Kolitisa		Hepatitis		Pneumonitis		Hipotireoza		Hipofizitis	
		Ukupno*	Ozbiljne†	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne
Atezolizumab	751	0.5 (0.2 do 1.4)	0.1 (0.0 do 0.7)	0.4 (0.0 do 1.2)	0.3 (0.0 do 1.0)	0.8 (0.3 do 1.7)	0.5 (0.2 do 1.4)	1.1 (0.5 do 2.1)	0.1 (0.0 do 0.7)	0.0 (0.0 do 0.4)	0.0 (0.0 do 0.4)
Nivolumab	1534	0.3 (0.1 do 0.8)	0.3 (0.1 do 0.8)	0.0 (0.0 do 0.2)	0.0 (0.0 do 0.2)	2.2 (1.5 do 3.1)	1.1 (0.7 do 1.8)	5.9 (4.7 do 7.2)	0.2 (0.0 do 0.6)	0.3 (0.1 do 0.8)	0.2 (0.0 do 0.6)
Pembroizumab	1518‡	1.1 (0.6 do 1.7)	0.8 (0.4 do 1.4)	0.2 (0.0 do 0.6)	0.2 (0.0 do 0.6)	3.1 (2.2 do 4.0)	2.2 (1.5 do 3.0)	7.6 (6.4 do 9.1)	0.1 (0.0 do 0.5)	0.4 (0.2 do 0.9)	0.4 (0.2 do 0.9)
Ukupno	3803	0.7 (0.4 do 1.0)	0.5 (0.3 do 0.8)	0.2 (0.1 do 0.3)	0.1 (0.0 do 0.3)	2.2 (1.8 do 2.7)	1.4 (1.1 do 1.9)	5.6 (4.9 do 6.4)	0.2 (0.1 do 0.3)	0.3 (0.1 do 0.5)	0.2 (0.1 do 0.5)

* Uključuje ozbiljne i druge nuspojave ako su podaci izvađeni iz ClinicalTrials.gov; uključuje sve stupnjeve Common Terminology of Clinical Adverse Events (CTCAE) ako su podaci izdvojeni iz publikacije.
† predstavlja ozbiljne nuspojave ako su podaci izvađeni iz ClinicalTrials.gov; predstavlja CTCAE stupnjeve 3, 4 ili 5 ako su podaci izdvojeni iz publikacije.
‡Uključuje obje skupine doza - 2 mg/kg, Herbst, 2016 i 10 mg/kg, Ribas, 2015.

Nasuprot tome, u usporedbi s kontrolnim skupinama, rizik od općih nuspojava povezanih s imunološkom aktivacijom, kao što su umor i proljev, nije povećan. Čini se da anti PD-1 lijekovi dovode do problema mišićno-koštanog sustava kao što su artralgiya, bol u leđima, bolovi mišića i kostiju i mijalgija, što može negativno utjecati na kvalitetu života i dugotrajnu podnošljivost imunoterapije, premda je izvještavanje o tim nuspojavama bilo nekonzistentno.

Incidencija nuspojava koje se pojavljuju sa muskulo-skeletalnim problemima. Vrijednosti su u postotcima (95% CI) ukoliko nije drugačije naznačeno													
Autor	God	Lijek	Intervencija	Muskuloskeletalna									
				Artritis		Artralgiya		Bol u leđima		bol		Mijalgija	
Ukupno*	Ozbiljne†	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne	Ukupno	Ozbiljne
Bellmunt	2017‡	Pembroizumab	266	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)	0 (0.0 do 1.1)
Borghaei	2015	Nivolumab	287	0 (0.0 do 1.0)	0 (0.0 do 1.0)	16.4 (12.3 do 21.2)	0.3 (0.0 do 1.9)	12.9 (9.2 do 17.3)	0.7 (0.1 do 2.5)	13.6 (9.8 do 18.1)	0.3 (0.0 do 1.9)	12.2 (8.6 do 16.6)	6.3 (3.8 do 9.7)
Brahmer	2015	Nivolumab	131	0 (0.0 do 2.3)	0 (0.0 do 2.3)	9.9 (5.4 do 16.4)	0 (0.0 do 2.3)	9.9 (5.4 do 16.4)	0.8 (0.0 do 4.2)	6.1 (2.7 do 11.7)	0 (0.0 do 2.3)	11.4 (6.6 do 18.2)	6.1 (2.7 do 11.7)
Fehrenbacher	2016‡	Atezolizumab	141	0 (0.0 do 2.1)	0 (0.0 do 2.1)	15.6 (10.0 do 22.7)	2.1 (0.4 do 6.1)	0 (0.0 do 2.1)	0 (0.0 do 2.1)	13.5 (8.3 do 20.2)	1.4 (0.2 do 5.0)	0 (0.0 do 2.1)	0 (0.0 do 2.1)
Ferris	2016	Nivolumab	236	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)	5.9 (3.3 do 9.8)	0.9 (0.1 do 3.0)	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)	0 (0.0 do 1.3)
Herbst	2016	Pembroizumab,	338	0.3 (0.0 do 0.3)	0.3 (0.0 do 0.3)	14.8 (11.2 do 19.4)	0 (0.0 do 0.3)	11.2 (8.1 do 15.3)	0.6 (0.1 do 1.1)	11.2 (8.1 do 15.3)	0.6 (0.1 do 1.1)	14.2 (10.7 do 18.7)	7.4 (4.8 do 10.0)

		2 mg/kg		do 1.6)	do 1.6)	do 19)	do 0.9)	do 15.1)	do 2.1)	do 15.1)	do 2.1)	do 18.4)	do 10.7)
		Pembrolizumab,	343	0 (0.0	0 (0.0	12 (8.7	0.3 (0.0	12 (8.7	0.6 (0.1	9.9 (7	0 (0.0	14 (10.5	5 (2.9
		10 mg/kg		do 0.9)	do 0.9)	do 15.9)	do 1.6)	do 15.9)	do 2.1)	do 13.6)	do 0.9)	do 18.1)	do 7.8)
Langer	2016‡	Pembrolizumab,	59	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0
		kombiniran §		do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)	do 5.1)
Motzer	2015	Nivolumab	406	0 (0.0	0 (0.0	20.2 (16.4	0.5 (0.1	22.2 (18.2	1.7 (0.7	10.1 (7.3	0.2 (0.0	3.5 (1.9	9.6 (6.9
				do 0.7)	do 0.7)	do 24.4)	do 1.8)	do 26.5)	do 3.5)	do 13.5)	do 1.4)	do 5.7)	do 12.9)
Reck	2016‡	Pembrolizumab	154	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0
				do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)	do 1.9)
Ribas	2015	Pembrolizumab,	178	0 (0.0	0 (0.0	26.4 (20.1	0 (0.0	16.9 (11.7	0 (0.0	10.7 (6.6	0.6 (0.0	6.2 (3.1	12.4 (7.9
		2 mg/kg		do 1.7)	to 1.7)	do 33.5)	do 1.7)	do 23.2)	do 1.7)	do 16.2)	do 3.1)	do 10.8)	do 18.1)
		Pembrolizumab,	179	0 (0.0	0 (0.0	20 (14.0	1.1 (0.1	15.6 (10.7	1.1 (0.1	8.4 (4.8	0.6 (0.0	6.2 (3.1	7.8 (4.3
		10 mg/kg		do 1.7)	do 1.7)	do 26.1)	do 4.0)	do 21.8)	do 4.0)	do 13.4)	do 3.1)	do 10.7)	do 12.8)
Rittmeyer	2017‡	Atezolizumab	609	0 (0.0	0 (0.0	12 (9.5	0.5 (0.1	11 (8.6	1.2 (0.5	10.5 (8.2	0.7 (0.2	14.9 (12.2	6.4 (4.6
				do 0.5)	do 0.5)	do 14.8)	do 1.4)	do 13.8)	do 2.4)	do 13.2)	do 1.7)	do 18.0)	do 8.7)
Robert	2015	Nivolumab	206	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0	0 (0.0
				do 1.5)	do 1.5)	do 1.5)	do 1.5)	do 1.5)	do 1.5)	do 1.5)	to 1.5)	do 1.5)	do 1.5)
Weber	2015	Nivolumab	268	0.4 (0.0	0.4 (0.0	23.1 (18.2	0.4 (0.0	21.6 (16.9	2.2 (0.8 -	11.9 (8.3	0 (0.0 -	3.7 (1.8 to	9.7 (6.4
				do 2.1)	do 2.1)	do 28.7)	do 2.1)	do 27.1)	4.8)	do 16.4)	1.1)	6.8)	do 13.9)
Ukupno	NA	NA	3803	0.1 (0.0	0.1 (0.0	12.4 (11.4	0.3 (0.2	10.9 (10.0	0.8 (0.6-	8.1 (7.3-	0.3 (0.2	7.9 (7.1 -	5.6 (4.8
				do 0.2)	do 0.2)	do 13.5)	do 0.6)	do 12)	1.2)	9.0)	do 0.6)	8.8)	do 6.3)

NA = nije primjenjivo.

* Uključuje ozbiljne i druge nuspojave ako su podaci izvađeni iz ClinicalTrials.gov; uključuje sve stupnjeve Common Terminology of Clinical Adverse Events (CTCAE) ako su podaci izdvojeni iz publikacije.

† Prikazuje ozbiljne nuspojave ako su podaci izvađeni iz ClinicalTrials.gov; predstavlja CTCAE stupnjeve 3, 4 ili 5 ako su podaci izdvojeni iz publikacije.

‡ Rezultati ispitivanja uzeti su samo iz publikacije. Nema rezultata ispitivanja na ClinicalTrials.gov od 28. ožujka 2017. godine.

§Kombinirano liječenje uključuje pembrolizumab, karboplatinu i pemetreksed

U sustavnom pregledu i meta-analizi Nishijime i sur. (2017.) uspoređena je sigurnost i podnošljivost PD-1/PD-L1 inhibitora i kemoterapije. Pretražene su baze PubMed i American Society of Clinical Oncology (ASCO) od 1966. do rujna 2016. godine. Prihvatljive studije su uključivale randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) usporedbe pojedinih inhibitora PD-1/PD-L1 odobrenih od US Food and Drug Administration (nivolumab, pembrolizumab, ili atezolizumab) s kemoterapijom u bolesnika oboljelih od raka s bilo kojim nuspojavama (AE) svih stupnjeva (1-4) ili visokog stupnja (3-4), svim simptomima visokog stupnja povezanim s liječenjem, hematološkim toksičnostima i imunološkim nuspojavama, prekidom liječenja zbog toksičnosti ili smrti povezanih s liječenjem. Izračunata je ukupna incidencija, relativni rizik i 95%-tni intervali pouzdanosti. U meta nalizu je ukupno bilo uključeno 3450 bolesnika iz 7 RCT-a: 4 nivolumaba, 2 pembrolizumaba i 1 atezolizumaba. Uključeni maligniteti bili su rak pluća ne-malih stanica (4 RCT) i melanom (3 RCT). U usporedbi s kemoterapijom, PD-1/PD-L1 inhibitori su imali znatno niži rizik od umora svih i visokih stupnjeva, osjetilne neuropatije, proljeva i hematoloških toksičnosti, svih stupnjeva anoreksije, mučnine i zatvora, svih nuspojava i onih visokog stupnja i prekida liječenja. S PD1/ PD-L1 inhibitorima je bio zabilježen povećani rizika osipa svih stupnjeva, svrbeža, kolitisa, povećanja aminotransferaza, hipotireoze i hipertireoze, te pneumonitisa svih i visokog stupnja. PD-1/PD-L1 Inhibitori su općenito bolje podnošljivi od kemoterapije. Ovi rezultati pružaju daljnje dokaze koji podržavaju povoljan omjer rizika i koristi za PD-1/PD-L1 inhibitore.

Inhibitori PD-1 i PD-L1 pokazuju značajnu kliničku aktivnost u karcinomu pluća ne-malih stanica (NSCLC). Međutim, oni su često povezani s potencijalno fatalnim imunološkim posredovanim

pneumonitisom. Prethodna izvješća iz studija ukazuju na razliku u stopi pneumonitisa PD-1 i PD-L1 inhibitora.

Khunger i sur. (2017.) su istraživali ukupnu incidenciju pneumonitisa i razlike prema vrsti inhibitora i prethodnom liječenju kemoterapijom.

Pretražene su baze MEDLINE, Embase i Scopus do studenog 2016. Prikupljene su stope pneumonitisa bilo kojeg stupnja i stupnja ≥ 3 iz svih kliničkih ispitivanja koja su ispitivala nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab i avelumab kao pojedinačne lijekove u NSCLC. Incidencija pneumonitisa u ispitivanjima izračunata je pomoću DerSimonian-Laird modela slučajnih efekata. Uspoređene su incidencije između PD-1 i PD-L1 inhibitora i između liječenja tzv. naivnih i prethodno liječenih bolesnika.

Pronađeno je 19 ispitivanja (12 s PD-1 inhibitorima [n = 3,232] i 7 s PD-L1 inhibitorima [n = 1,806]). Za PD-1 inhibitore je utvrđeno da imaju statistički značajno veću incidenciju pneumonitisa bilo kojeg stupnja u usporedbi s PD-L1 inhibitorima (3,6%, 95% CI, 2,4% -4,9%, 1,3%, 95% CI, 0,8% -1,9% P = 0,001). PD-1 inhibitori su također bili povezani s većom incidencijom pneumonitisa stupnja 3 ili 4 (1,1%, 95% CI, 0,6% -1,7% prema 0,4%, 95% CI, 0% -0,8%, P = 0,02).

Liječenje „naivnih“ bolesnika popraćeno je većom učestalošću pneumonitisa stupnja 1 do 4 u usporedbi s prethodno liječenim bolesnicima (4,3%; 95% CI 2,4% -6,3% prema 2,8%, 95% CI 1,7% - 4%, P=0.03).

Kod upotrebe inhibitora PD-1 postojala je veća incidencija pneumonitisa u usporedbi s PD-L1 inhibitorima. Veća stopa pneumonitisa bila je češća u liječenju „naivnih“ bolesnika.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

OAK kliničko ispitivanje

OAK je bilo međunarodno, multicentrično, otvoreno, randomizirano kliničko ispitivanje faze III, koje je uključivalo odrasle bolesnike s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su napredovali tijekom ili nakon prethodnih kemoterapijskih protokola koji sadrže platinu. Da bi bili prihvatljivi, bolesnici su morali imati mjerljivu bolest na temelju RECIST kriterija, verzija 1.1), biti općeg funkcionalnog statusa 0 ili 1 prema Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), očekivane životne dobi od 12 tjedana ili duže i imati adekvatne hematološke i funkcije vitalnih organa. Primarni ishod studije bilo je ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS) uspoređeno između tretiranih skupina unutar populacije s namjerom liječenja (eng. Intention to treat, ITT) i populacije s ekspresijom PD-L1 (PD-L1 ekspresija na $\geq 1\%$ tumorskih stanica [engl. tumour cells, TC] ili tumor infiltrirajućim imunološkim stanicama [engl. tumour-infiltrating immune cells IC]). Sekundarni ishodi su obuhvaćali preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression free survival, PFS), stopu objektivnog odgovora (engl. objective response rate, ORR), trajanje odgovora (engl. Duration of response, DOR) i sigurnost.

Ključni ishodi OAK kliničkog ispitivanja

	Primarna ITT (s namjerom liječenja, eng. intention to treat) populacija
--	---

Ishodi učinkovitosti	Atezolizumab (N=425)	Docetaksel (N=425)
Primarni ishod: ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS)		
Smrt, n (%)	271 (64)	298 (70)
Median OS, mjeseci (95% CI)	13.8 (11.8,15.7)	9.6 (8.6,11.2)
HR (95%CI) (HR<1 u korist atezolizumaba)	0.73 (0.62, 0.87)	
p-vrijednost	0.0003	
Ključni sekundarni ishodi		
Median preživljenja bez progresije bolesti (engl. Progression free survival), mjeseci (95% CI)	2.8 (2.6, 3.0)	4.0 (3.3, 4.2)
HR (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
p-vrijednost	0.49	
ORR, n (%) Stopa objektivnog odgovora (engl. Objective response rate, ORR)	58 (14)	57 (13)
Medijan trajanja odgovora, mjeseci (95% CI)	16.3 (10.0, nije procijenjeno)	6.2 (4.9, 7.6)
HR (95%CI)	0.34 (0.21, 0.55)	
p-vrijednost	<0.0001	
HrQoL (kvaliteta života povezana sa zdravljem, engl. Health related quality of life)		
TTD (vrijeme do pogoršanja, time to deterioration) mjereno EORTC QLQ-C30 upitnikom Fizičke funkcije, mjeseci(95%CI)	nije procijenjeno (13.2, nije procijenjeno)	6.7 (5.1, nije procijenjeno)
HR (95%CI)	0.75 (0.58, 0.98)	
p-vrijednost	0.0329	
TTD – glavne funkcije, mjeseci (95%CI)	11.4 (7.1, 18.2)	5.1(4.2, 7.7)
HR (95%CI)	0.79 (0.62, 1.0)	
p-vrijednost	0.0544	
TTD – HrQoL, mjeseci (95%CI)	16.2 (10.8, nije procijenjeno)	nije procijenjeno (5.7, nije procijenjeno)
HR(95% CI)	0.94 (0.72, 1.24)	
p-vrijednost	0.6634	
	Sigurnost, populacija	

Štetnost	Atezolizumab (N=609)	Docetaksel (N=578)
Nuspojave stupnja 3-4, n (%)	227 (37)	310 (54)
Nuspojave (bilo koji stupanj), n (%)	573 (94)	555 (96)
TRAE- nuspojave povezane s liječenjem (engl. Treatment related adverse event) stupnja 3-4, n (%)	90 (15)	247 (43)
WDAE - Povlačenje zbog nuspojave, n (%)	46 (8)	108 (19)
Smrt povezana s liječenjem	0 (0)	1 (<1)

POPLAR kliničko ispitivanje

POPLAR je bilo internacionalno, multicentrično, randomizirano kliničko ispitivanje otvorenog tipa faze II atezolizumaba u odnosu na docetaksel u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su napredovali tijekom ili nakon prethodnih kemoterapijskih protokola koji sadrže platinu. Da bi bili prihvatljivi, bolesnici su morali imati mjerljivu bolest temeljenu na RECIST kriterijima (verzija 1.1), ECOG status 0 ili 1, adekvatnu hematološku i funkciju vitalnih organa te uzorke tumora za središnje PD-L1 testiranje uzete prije uključivanja.

Bolesnici su bili randomizirani za primanje atezolizumaba (1200 mg svaka 3 tjedna) ili docetaksela (75 mg/m² svaka 3 tjedna) korištenjem randomizacije 1: 1 i stratifikacije prema PD-L1 ekspresiji, broju prethodnih kemoterapijskih protokola (jedan naprema dva) i histologiji (ne-skvamozni naspram tumor skvamoznih stanica).

Primarni ishod studije bilo je ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS) uspoređeno između tretiranih skupina unutar populacije s namjerom liječenja (eng. intention to treat, ITT) i populacije s ekspresijom PD-L1 (ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama ili tumor infiltrirajućim stanicama). Sekundarni ishodi su uključivali procjenu istraživača za PFS, ORR, DOR i sigurnost. Ostale istraživački ishodi su uključivali farmakokinetiku atezolizumaba, ishode prijavljene od bolesnika, biomarkere i farmakodinamiku.

Ključni ishodi POPLAR kliničkog ispitivanja

	ITT populacija(s namjerom liječenja, eng. intention to treat)	
Ishodi učinkovitosti	Atezolizumab (N=144)	Docetaksel (N=143)
Primarni ishod: ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS)		
08.05.2015, prestanak skupljanja podataka		
Smrti, n (%)	78 (54)	95 (66)

Medijan OS, mjeseci (95% CI)	12,6(9.7, 16.4)	9.7(8.6. 12.0)
HR (95%CI) (HR<1 u korist atezolizumaba)	0,73 (0.53, 0.99)	
p-vrijednost	p=0.040	
ITT populacija		
01.12.2015., prestanak skupljanja podataka		
Smrti, n (%)	90 (63)	110 (77)
Medijan OS, mjeseci (95% CI)	12.6 (9.7,15.8)	9.7 (8.6,12.0)
HR (95%CI)	0.69 (0.52, 0.92)	
p-vrijednost	Nije izvješteno	
Ključni sekundarni ishodi		
08.05.2015., prestanak skupljanja podataka		
Median preživljenja bez progresije bolesti (engl. Progression free survival), mjeseci (95% CI)	2.7 (2.82.0, 4.1)	3.0 (2,8, 4.1)
HR (95%CI)	0.94 (0.72, 1.23)	
p-vrijednost	0.645	
ORR, n	21 (14.6)	21 (14.7)
Medijan trajanja odgovora, mjeseci (95% CI)	14.3 (11.6, NE)	7.2 (5.6, 12.5)
HR (95%CI)	0.41 (0.18, 0.96)	
p-vrijednost	0.034	
Ishodi za štetnost	Sigurnost, populacija	
	Atezolizumab N=142	Docetaksel N=135
Nuspojave stupnja 3-4, n (%)	57 (40)	71 (53)
Nuspojave (bilo koji stupanj), n (%)	136 (96)	130 (96)
TRAE Grade 3-4	16 (11)	52 (39)
WDAE - Povlačenje zbog nuspojave, N (%)	11 (8)	30 (22)
Smrt povezana s liječenjem	Nije izvješteno	Nije izvješteno

Zaključci o kliničkoj učinkovitosti atezolizumaba u NSCLC

Rezultati studija OAK i POPLAR pokazali su klinički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi s docetaxelom kod odraslih pacijenata s uznapredovalim NSCLC koji imaju progresivnu bolest na ili nakon prethodne kemoterapije. Ti se rezultati dodatno podupiru potpornim studijama.

4.3. Potporne studije

Studija BIRCH (GO28754)

Multicentrična, jednogrupinska studija MPDL3280A faze II u bolesnika s PD-L1-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica. Primarni cilj bila je ocjena objektivne stope odgovora IRF-a po RECIST v1.1. Ključni sekundarni ishodi uključivali su ocjenu od strane istraživača (engl. investigator, INV) - ORR, trajanja odgovora(engl. duration of response, DOR), preživljenja bez progresije bolesti(engl. progression free survival, PFS) i vremena u odgovoru(engl. time in response, TIR) po RECIST v1.1 i po modificiranom RECIST-u; IRFov DOR, PFS, TIR po RECIST v1.1; Stopa PFS kod 6 mjeseci i 1 godine; OS; stopa OS kod 6 mjeseci i 1 godine. Doza atezolizumaba u studiji bila je 1200 mg svaka 3 tjedna primjenjena kao intravenska infuzija.

Rezultati studije

Sažetak rezultata primarnih i sekundarnih ishoda učinkovitosti studije BIRCH

Ishod učinkovitosti		Kohorta 2 (2L – 2. linija terapije) N=267	Kohorta 3 (3L+, 3. Linija terapije i nakon) N=253	Kohorte 2+3 (2L+, 2. linija terapije i nakon) N=520
TC2-3 ili IC2-3		n=267	n=253	n=520
IRF ORR	Bolesnici s odgovorom (%) 95% CI	46 (17.2%) (12.9, 22.3)	44 (17.4%) (12.9, 22.6)	90 (17.3%) (14.2, 20.8)
IRF-DOR	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD) ili smrt) Medijan (mjeseci) 95% CI	19/46 (41.3%) 8.4 (6.9, NE)	14/44 (31.8%) 8.4 (6.7, NE)	33/180 (36.7%) 8.4 (6.9, NE)
IRF-PFS	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD) ili smrt) Medijan (mjeseci) 95% CI 6-mjesečna stopa PFS 12- mjesična stopa PFS	201 (78.3%) 2.8 (1.5, 38) 28.9% 15.9%	200(79.1%) 2.8 (2.7, 3.7) 31.2% 6.8%	401 (77.1%) 2.8 (2.7, 29) 30.0% 11.9%

OS	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD) ili smrt)	87 (32.6%)	100 (39.6%)	187 (36.0%)
	Medijan (mjeseci) 95% CI	NE (11.2, NE)	NE (8.4, NE)	NE (11.2, NE)
	6-mjesečna stopa PFS	76.2%	70.5%	73.4%
	12- mjesečna stopa PFS	57.2%	54.4%	65.3%
TC3 ili IC3		n=122	N=115	n=237
IRE ORR	Bolesnici s odgovorom (%)	29 (23.8%)	31 (27.0%)	60 (25.3%)
	95% CI	(16.5, 32.3)	(19.1, 36.0)	(19.9; 31.4)
IRF-DOR	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD)/ smrt)	11/29 (37.9%)	12/31 (38.7%)	23/60 (38.3%)
	Medijan (mjeseci) 95% CI	NE (4.9, NE)	7.2 (SR, NE)	7.2 (57, NE)
IRF-PFS	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD) ili smrt)	83 (68.0%)	84 (73.0%)	167 (70.5%)
	Medijan (mjeseci) 95% CI	4.1 (1.8, 5.5)	4.2 (28, 6.6)	4.1 (2.8, 5.4)
	6-mjesečna stopa PFS	34.5%	38.9%	36.7%
	12- mjesečna stopa PFS	24.6%	9.1%	16.8%
OS	Bolesnici s događajem (programirana smrt(PD) ili smrt)	36 (29.5%)	38 (33.0%)	74 (31.2%)
	Medijan (mjeseci) 95% CI	NE (10.6, NE)	NE (NE)	NE (12.1, NE)
	6-mjesečna stopa PFS	79.7%	75.1%	77.4%
	12- mjesečna stopa PFS	61.5%	62.6%	61.3%
<p>IRF, Independent Review Facility - nezavisni ocjenjivač (prema kriterijima RECIST v1.1.) ORR objektivna stopa trajanja odgovora(engl. objective response rate) DOR, trajanje odgovora (engl. durastion of response, DOR) PFS, preživljenje bez progresije bolesti(engl. progression free survival NE, nije procijenjeno, not estimated OS, overall survival, ukupno preživljenje TC - PD-L1 ekspresija na tumorskim stanicama IC - tumor-infiltrirajuće imune stanice, immune cells</p>				

Studija FIR

Multicentrična, jednoskupinska studija MPDL3280A faze II u bolesnika s PD-L1 pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom pluća ne-malih stanica

Glavni cilj ove studije bio je procijeniti kliničku učinkovitost atezolizumaba, mjerenu od strane istraživača: ORR-a prema modificiranom RECIST-u. Sekundarni ciljevi su bili procijeniti ORR temeljem procjene istraživača po RECIST v1.1, kako bi se procijenio DOR, PFS i OS. Sudionici studije su bili bolesnici s mjerljivom bolesti na početku procjenom prema RECIST v1.1 i ECOG om 0 ili 1. Bolest je bila napredovala od posljednje antitumorske terapije. Bolesnici ili nisu primili prethodnu kemoterapiju za

uznapredovala bolest (Kohorta 1) ili je njihova bolest napredovala tijekom ili nakon prethodnog kemoterapijskog režima za uznapredovala bolest baziranog na platini (2L +, Kohorta 2) ili su primili drugu liniju liječenja, 2L + i bili prethodno liječeni zbog metastaza mozga. Doza atezolizumaba u studiji bila je 1200 mg svaka 3 tjedna primjenjena kao intravenska infuzija.

Sažetak za kohortu 2 (2L+)subgrupe bolesnika s PD-L1 ekspresijom, rezultati učinkovitosti liječenih bolesnika

	TC3 or IC3	TC2/3 or IC2/3 (tj. svi bolesnici)
ORR (95% CI)	n=38	n=93
Prema modificiranom RECIST (95%CI)	10 (26.3%) (13.4, 43.1)	16 (17.2%) (10.2, 26.4)
Prema RECIST v1.1 (95%CI)	9 23.7% (11.4, 40.2)	15 (16.1%) (9.3, 25.2)
DOR by RECIST v1.1	n=9	n=15
Bolesnici s događajem (PD ili smrt)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
Medijan DOR (mjeseci) (95% CI)	NE (10.4, NE)	NE (10.4, NE)
TTOR* prema RECIST v1.1	n=9	n=15
Medijan TTOR (mjeseci) (95% CI)	1.4 (1.4, 2.6)	2.6 (1.4, 2.7)
PFS prema RECIST v1.1	n=38	n=93
Bolesnici s događajem	25 (65.8%)	69 (74.2%)
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	4.1 (1.5, 12.9)	2.7 (1.5, 3.5)
6-month OS rate	42.47%	32.29%
12-mjesečna stopa OS	34.07%	21.45%
Ukupno preživljenje, Overall survival (OS)	n=38	n=93
Bolesnici s događajem	14 (36.8%)	43 (46.2%)
Medijan OS (mjeseci) (95% CI)	NE (5.8, NE)	10.6 (5.7, NE)
6-mjesečna stopa OS	62.99%	58.59%
12- mjesečna stopa OS	59.99%	48.28%

*TTOR, time to onset of response, vrijeme do početka odgovora

U skladu s navedenim rezultatima FIR studije veća je ekspresija PD-L1 bila povezana s višim ORR: podskupina TC3 ili IC3 imala je najveći ORR (26,3% prema modificiranom RECIST i 23,7% prema RECIST v1.1 vs. 17,2% prema modificiranom RECIST i 16,1% prema RECIST v1.1 u TC2 / 3 ili IC2/3).

Studija PCD4989G

Multicentrična, u tijeku, faza Ia, multicenter, prva u ljudi, otvorena, s eskalacijom doze. Provodi se u svrhu procjene sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike (PK) atezolizumab primjenjenog kao intravenske infuzije svaka 3 tjedna bolesnicima s uznapredovalim ili metastatskim solidnim tumorima, uključujući NSCLC. U studiju su bili uključeni bolesnici s lokalno uznapredovalim i metastatskim ili rekurentnim NSCLC, s mjerljivom bolešću na početku procjenjenom prema RECIST v1.1 i ECOG statusom 0 ili 1. Bolest je bila napredovala od posljednje antitumorske terapije. Inicijalno uključivanje bolesnika u ovoj kohortnoj studiji s povećanjem doze temeljilo se je na visokoj ekspresiji PD-L1 procijenjeno ICH statusom(tj. IC2/3). Nakon što je zamijećen signal učinkovitosti, regrutiranje je prošireno na populacije svih IC statusa. Kasnije, radi preciznije procjene ORR-a u IC2/3 podskupu, uključivanje je ponovno ograničeno na IC2/3 status. Zbog rezultirajućeg povećanja statusa

IC2/3, učestalost PD-L1 IC rezultata u ispitivanoj populaciji nije odrazila prirodnu prevalenciju u bolesnika s NSCLC.

Liječenje: Atezolizumab, i.v. infuzija 3 puta tjedno <1 mg / kg, 10 mg / kg, 15 mg / kg, 20 mg / kg. Sveukupno, 88 bolesnika je primilo lijek prema doziranju temeljenom na težini. Bolesnici su ostali na studiji dok god su nastavili imati kliničku korist (ili pojavu neprihvatljive toksičnosti ili simptomatsko pogoršanje pripisano radiografskom PD).

Potporna studija PCD4989G: Sažetak rezultata učinkovitosti u svim linijama terapije (1L, 2L i 3L +) prema PD-L1 ekspresijskoj podskupini (Data Cutoff 2. prosinac 2014.)

Ključni ishodi učinkovitosti	TC3 ili IC3 (n = 22)	TC2/3 ili IC2/3 (n = 48)	TC0/1 ili IC0/1 (n = 32)	Svi bolesnici (n = 88)
ORR (95% CI) ^a	11 (50.0%) (28.2, 71.8)	16 (33.3%) (20.4, 48.4)	4 (12.5%) (3.5, 28.9)	20 (22.7%) (14.5, 32.9)
DOR	n=11	n=16	n=4	n=20
Medijan DOR (mjeseci) (95% CI) ^a	14.6 (8.7, 25.3)	17.3 (14.2, nije procijenjeno)	18.2 (9.9, 24.7)	17.3 (14.2, 24.7)
Bolesnici s odgovorom u tijeku	5 (45.5%)	8 (50.0%)	0	8 (40%)
PFS				
Bolesnici s događajem (PD ili smrt)	17 (77.3%)	39 (81.3%)	30 (93.8%)	76 (86.4%)
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI) ^a	7.1 (1.4, 17.3)	2.8 (1.9, 10.1)	4.8 (1.4, 11.6)	3.8 (2.6, 10.0)
1-godišnje PFS, stopa	50.0%	41.6%	46.7%	45.3%
OS				
Bolesnici koji su umrli	10 (45.4%)	24 (50.0%)	20 (62.5%)	49 (55.7%)
Medijan OS (mjeseci) (95% CI)	17.9 (14.5, NE)	17.9 (14.1, NE)	14.2 (8.0, 22.0)	16.5 (13.7, 22.0)
1-godišnje OS, stopa	70.3%	66.2%	56.7%	63.1%

4.4. Studije u tijeku

Kliničke studije s atezolizumabom, faze I-III, koje su u tijeku, nalaze se u Dodatku II.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

ICER = -----

Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata *CEA* koriste tzv. granicu isplativosti. U pkarcinomtičnom smislu, *ICER* se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}} < v$$

Ishod intervencije 1 - ishod intervencije 2

gdje *v* označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

QALY 1 - QALY 2

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Ekonomska procjena kanadskog Povjerenstva za onkološke lijekove (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)

Proizvođač je podnio analizu troškovne učinkovitosti i analizu troška i probitka. Economic Guidance Panel (EGP) je procijenio troškovnu učinkovitost i analizu troška i probitka usporedbom atezolizumaba i kemoterapije. Usporedbe s nivolumabom i pembrolizumabom bile su dostupne putem mrežne meta analize proizvođača. Rezultati analize isplativosti svih relevantnih lijekova usporedbe (nivolumab, pembrolizumab, docetaksel) prikazani su kroz sekvencijalnu analizu. U ekonomski model bili su uključeni troškovi nabave lijekova, administrativni troškovi, troškovi potporne skrbi, troškovi PD-L1 testiranja, troškovi zbirnjavanja nuspojava, naknadni troškovi liječenja, troškovi terminalne skrbi i troškovi zbog gubitaka.

Ključni klinički učinci koji su se razmatrali u analizi uključivali su OS, PFS, trajanje liječenja, specifične stope smrtnosti za zemlju, korisnost, nuspojave i vremenski horizont. pCODR Expert Review Committee (pERC) je uočio da su procjene kliničkih učinaka između tri imunoterapije (atezolizumab, nivolumab i pembrolizumab) vjerojatno jednake. To potvrđuju zaključci Povjerenstva za kliničke smjernice (Clinical Guidance Panel, CGP) i zaključci mrežne meta-analize. pERC se stoga složio da sve modelirane inkrementalne razlike vjerojatno nisu značajne razlike.

Troškovi lijekova

Cijena lijeka je ključni čimbenik troškovne učinkovitosti.

Atezolizumab košta 6776 dolara po bočici od 1200 mg. Kod preporučene doze od 1200 mg i.v. svaka 3 tjedna, atezolizumab košta 322,67 dolara dnevno i 9034,67 dolara po 28-dnevnom ciklusu. Nivolumab košta 1955,56 dolara po bočici od 100 mg. U preporučenoj dozi od 3 mg i.v. svaka 2 tjedna, nivolumab košta 337,33 dolara dnevno i 9445,32 dolara po 28-dnevnom ciklusu. Pembrolizumab košta 2200,00 dolara po 50 mg bočici. U preporučenoj dozi od 2 mg / kg IV svaka 3 tjedna, pembrolizumab košta 293,33 dolara dnevno i 8,321.33 dolara po 28-dnevnom korištenju. Docetaxel košta 11,56 dolara po mg. Pri preporučenoj dozi od 75 mg/m² i.v. svaka 3 tjedna, docetaxel košta 70,20 dolara dnevno i 1965,64 dolara po 28-dnevnom ciklusu. Trošak docetaksela korišten u modelu je znatno jeftiniji od ovdje navedenog. Reanaliza EGP-a temelji se na ovoj nižoj cijeni.

Procjene troškovne učinkovitosti

pERC je razmatrao troškovnu učinkovitost atezolizumaba u odnosu na relevantne lijekove usporedbe i zaključilo je da atezolizumab nije troškovno učinkovit u odnosu na docetaxel. pERC je također razmatrao troškovnu učinkovitost atezolizumaba u usporedbi s pembrolizumabom i nivolumabom i zaključio je da je troškovna učinkovitost vjerojatno slična između tri lijeka. Na temelju podnesene EGP-ove sekvencijalne analize, atezolizumab nije troškovno učinkovit u usporedbi s pembrolizumabom i dominira nivolumab.

Table 3. EGP Reanalysis Estimates, atezolizumab sequential analysis

Description	Costs	QALYs	LYs	Incremental cost per QALY**	
				vs docetaxel	sequential ICER
Docetaxel	\$45,194	0.66	1.09		
Pembrolizumab	\$121,718	1.03	1.57	\$206,822	\$206,822
Atezolizumab	\$126,418	1.04	1.58	\$215,028	\$644,071
Dominated therapies					
Nivolumab	\$130,624	1.02	1.56	\$237,306	Dominated***

*NOTE: see Table 21 for baseline submitted results

**Due to the rounding of values, the numbers may not necessarily add up

***nivolumab costs more and is less effective than both pembrolizumab and atezolizumab

Povjerenstvo je suglasno da su procjene kliničkih učinaka atezolizumaba, nivolumaba i pembrolizumaba vjerojatno slične, kao što je navedeno u mrežnoj meta-analizi proizvođača i zaključaka CGP-a. Troškovna učinkovitost jednog lijeka u odnosu na drugi, kako je prikazano u dostavljenoj i sekvencijalnoj analizi EGP-a, vrlo je osjetljiva na cijene svakog dostupnog lijeka. pERC je stoga zaključio da cijena atezolizumaba ne bi smjela premašiti troškove plana zbrinjavanja najmanje skupe imunoterapije koji se nadoknađuje u ovoj postavci liječenja.

Kourkoulas i sur. (2017) su u Grčkoj proveli analizu troškovne učinkovitosti atezolizumaba u odnosu na docetaxel u drugoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC nakon prethodne kemoterapije. Razvijen je trostupanjski model preživljavanja (zdravstvenih stanja) za analizu troškovne učinkovitosti atezolizumaba i docetaksela. Model je bio ispunjen podacima o kliničkoj učinkovitosti iz literature i specifičnim podacima Grčke o korištenju zdravstvenih resursa i troškovima prikupljenim od stručne skupine od deset onkologa. Ova analiza nije uzela u obzir popuste/rabate. Analiza je pratila perspektivu platitelja treće strane (grčko socijalno osiguranje). Atezolizumab je u usporedbi s docetaxelom udružen s dobitkom od 0,88 ukupnih godina života (engl. total life years, LY) po bolesniku (2,00 vs 1,20) i dobitkom od 0,65 u kvaliteti prilagođenom očekivanju života (engl. Quality Adjusted Life Expectancy., QALY)(1,38 vs 0,73). Dodatni trošak od € 65.292 (86.900 € vs 21.608 €) su uvedeni s

atezolizumabom u usporedbi s docetakselom po bolesniku, što je rezultiralo postignutim ICER-om od 74.028 /LY i 99.845/postignutom QALY. Rezultati su osjetljivi na cijenu intervencije, diskontnu stopu i trošak popratne potporne skrbi. Autori su zaključili da su imunoterapije vrijedne u liječenju NSCLC. Analiza sugerira da atezolizumab nudi značajne dobitke u LY i QALY u odnosu na docetaksel u okruženju Grčke kod razumnih troškova. Za cjelovito razumijevanje ishoda u “realnom svijetu” anti-PD-L1 imunoterapije potrebno je daljnje istraživanje.

Aguiar i sur. (2017.) razvili su model analitičkog odlučivanja radi utvrđivanja procjene troškovne učinkovitosti PD-L1 i imunoterapije druge linije u odnosu na docetaksel. Model koristi podatke o ishodima iz randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT) i troškove nabave lijekova iz SAD-a. Zatim su korišteni epidemiološki podatci za procjenu ekonomskog učinka liječenja. Bila su uključena četiri RCT (2 s nivolumabom, 1 s pembrolizumabom i 1 s atezolizumabom). Inkrementalna QALY za nivolumab bila je 0,417 kod skvamoznih tumora i 0,287 kod ne-skvamoznih tumora, a inkrementalni omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (engl. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) bio je 155 605 dolara za skvamozni i 187 685 dolara za neskvamozni tumor. Dobitak u QALY-u u osnovnom slučaju za atezolizumab bio je 0,354, a ICER je bio 215 802 dolara. U usporedbi s liječenjem svih bolesnika, odabrani bolesnici pomoću PD-L1 ekspresije su poboljšali inkrementalni QALY do 183% i smanjili ICER do 65%. Pembrolizumab je bio proučavan samo kod bolesnika s ekspresijom tumorskog PD-L1. Dobit u QALY-u je 0,346, a ICER je bio 98421 dolara. Selekcija bolesnika je također smanjila utjecaj imunoterapije na proračun. Korištenje PD-L1 ekspresije kao biomarkera povećava troškovnu učinkovitost imunoterapije, ali također smanjuje broj potencijalno spašenih životnih godina.

Guirgis (2018.) je razmatrao učinak liganda receptora programirane stanične smrti (PD-L1) na preživljavanje i troškove. Učinku PD-L1 na troškove i vrijednosti inhibitora imunološke kontrolne točke (engl. immune check point inhibitors (ICPI)) pridavala se je minimalnu pozornost. Docetaksel i ramucirumab poslužili su kao lijekovi kontrole. Ciljevi rada bili su: 1. izraditi kliznu skalu za stupnjevanje preživljavanja u drugoj liniji karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC). 2. usporediti troškove i vrijednost nivolumaba (Nivo), atezolizumaba (Atezo) i pembrolizumaba (Pembro) u odnosu na docetaksel (Doc). U metodologiji je korišten prethodno izvješten medijan ukupnog preživljavanja (OS) i cijene dobivene od matične tvrtke. Dobitci u ukupnom preživljavanju (OS) u danima su stupnjevani (engl. Grade, gr) od A + do D.

Stupanj	OS u danima
A+	>240
A	> 180–240
B	> 120–180
C	60–120
D	< 60

Stupnjevanje ukupnog preživljavanja u danima

Troškovi docetaksela su bili izračunati za 6-12 ciklusa, a ICPI-a za 1 godinu. O troškovima liječenja nuspojava (engl. Adverse events treatment costs, AEsTC) izvješteno je odvojeno. Trošak/dobivena godina života (engl. Cost/life-year gain, C/LYG) izračunat je kao godišnji trošak lijeka/OS u kontroli u danima × 360 dana. Relativna vrijednost (engl. relative value, RV) ICPI-a bila je izražena kao 100 000 \$/C/ LYG. Troškovi Doc za 6 ciklusa bili su 23 868 \$, OS/gr 87/C, AEs gr $\frac{3}{4}$ > 20%, AEsTC(troškovi liječenja nuspojava, engl. adverse event treatment costs) 1978\$ a za 6-12 ciklusa C/ LYG bio je 98 764 - 197 528 \$. Za Nivo, Atezo i Pembro nuspojave gr $\frac{3}{4}$ bile su <20% s prosječnim troškovima od 1480 \$. U neskvamoznom NSCLC, Nivo je bio pokazao OS/g 84/ C i C/LYG 558 326 \$ u usporedbi s 264/A i 177 645\$ kod PD-L1 > 10%. Za atezolizumab OS/g je bio 87/B a C/LYG 551 407 \$ a oni su se poboljšali kod povećane ekspresije PD-L1 do 162/A i 332 020 \$. Pembrolizumab je kod PD-L1 > 1.0% pokazao OS/g 57/C i C/LYG 659 059 \$ poboljšavajući se kod PD-L1 > 50% do 201/A i 186 897 \$. Povećana ekspresija PD-L1 povećala je RV za Nivo od 0,18 do 0,56, za Atezo od 0,16 do 0,66 i za Pembro od 0,15 do 0,53. Predložena je jednostavna metodologija za ocjenu OS i procjenu vrijednosti antitumorskih lijekova. U drugoj liniji neskvamoznog NSCLC vrijednost Doc, Nivo, Atezo i Pembro bez obzira na ekspresiju PDL-1 bila je ograničena i skromna. Povećana ekspresija PD-L1 rezultirala je OS-om bez presedana, poboljšanim stupnjevima i poboljšanom vrijednošću na naizgled opravdanim troškovima. Ograničenja studije: U studiji, troškovna učinkovitost nije uspoređena s uobičajenom standardnom skrbi. Trošak inhibitora je bio izračunat je uračunanjem troškova liječenja nuspojava. Još jedno veliko ograničenje blo je neuspjeh C/LYG za mjerenje kvaliteti prilagođene godine života. Iscrpni ekonomski podaci dostupni za analizu i inherentni problemi uspoređivanja analiza podskupina jedne kliničke studije s drugima mogu smanjiti važnost zaključaka.

Ukupno preživljenje i vrijednost docetaksela i ramucirumaba u 2. liniji

Nivolumab u 2. liniji	Postignuto ukupno preživljenje (OS) u danima/Stupanj OS/g) & HR	4 tjedni trošak (\$)	Troškovi/godina (\$)	C/LYG (\$)
Generički docetaksel (Doc) 75 mg/m ² vs. potporna skrb	87/C HR nije izvješteno P = 0.01	306	6 cycles: 23 868 12 cycles: 47,736	98 764 197 528
Ramucirumab (Ramu) + Doc vs. Doc, skvamozni I neskvamozni Ca (REVEL)	42/D HR 0.86 P = 0.0235	9333	121,329	1,039,963
			,329 \$1,039,	963

Troškovi/godina = 4-tjedni trošak od of\$306\$ × 1 3tjedana = 3978\$

Troškovi/godina 6 ciklusa = 3978\$ × 6 = 23 868\$

C/LYG godišnji trošak/postignuti OS gain u danima × 360 dana

Troškovi liječenja nuspojava nisu uključeni.

Ukupno preživljenje(engl. Overall survival, OS) i vrijednost atezolizumaba i pembrolizumaba

Lijek i postavke ispitivanja	Dobitak u OS dani/stupanj*(OS/g) & HR	C/LYG (\$)	RV
^a Atezolizumab (Atezo) vs. Doc neovisno o PD-L1, vs. Doc (faza II, POPLAR)	87/C HR 0.73 P = 0.040	618 244	0.16

Atezo, nozak ili nemjerljiv PD-L1 vs. Doc, faza III OAK	111/C HR 0.75	475 265	0.21
Atezo, PD-L1 > 1.0% tumorskih stanica, tumor cells (TC) ili u tumor infiltrirajućim imunim stanicama, tumor-infiltrating immune cells (IC) vs. Doc	162/B HR 0.74 P = 0.0102	325 644	0.30
Atezo, PD-L1, TC ili IC > 5% vs. Doc, [10]	165/B	319 974	0.31
Atezo, PD-L1 > 50% ili IC > 10% vs. Doc	348/A + HR 0.41	151 193	0.66
Pembrolizumab (Pembro) PD- L1 > 1.0% pozitivno vs. Doc KEYNOTE – 010 [7] Subset analysis	57/D HR 0.71 P = 0.0008	659 059	0.15
Pembro 10 mg/Kg, PD-L1 1.0% pozitivno, KEYNOTE – 010	126/B HR 0.61	1 490 729	0.07
Pembro 2.0 mg/Kg, > 50% pozitivno KEYNOTE – 010	201/A HR 0.54	186 897	0.53

^a Ukupni dobitak u prživljenju atezolizumaba u POPLAR i OAK bilo je 99 dana kod C/LYG od 551 407 \$ i RV 0.19

* engl. Grade- stupanj

**HR, engl. Hazard ratio – omjer rizika

5.3. Hrvatska

Nema objavljenih podataka.

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti

6.1. Organizacijski aspekti

Liječenje lijekom Tecentriq moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s liječenjem NSCLC.

6.1.1. Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava

Vidjeti gore navedeno.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE, ožujak 2018.

Preporuke: Atezolizumab se preporučuje kao mogućnost liječenja lokalno uznapredovalih ili metastatskih karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC) kod odraslih osoba koje su primale kemoterapiju (i ciljano liječenje ukoliko imaju EGFR ili ALK pozitivan tumor), samo ako:

- atezolizumab je prekinut nakon 2 godine neprekidnog liječenja ili ranije ako bolest napreduje i

- proizvođač daje atezolizumab s popustom dogovorenim u tzv. Pristupnoj shemi za pacijenta.

Dokazi iz kliničkih ispitivanja pokazuju da ljudi koji se liječe atezolizumabom žive dulje od onih koji se liječe samo docetakselom. Nema dokaza koji izravno uspoređuju atezolizumab s pembrolizumabom. No, neizravne analize pokazuju da za osobe s PD-L1 pozitivnom bolesti nema razlike u koristi glede preživljavanja za atezolizumab u usporedbi s pembrolizumabom. Atezolizumab zadovoljava kriterije NICE-a da se može smatrati terapijom koja produžuje život na njegovom kraju u usporedbi sa samim docetakselom, ali nije uspoređen s pembrolizumabom. Najvjerojatnija procjena troškovne učinkovitosti za atezolizumab, u usporedbi s docetakselom (za PD-L1-negativnu bolest) i s pembrolizumabom (za PD-L1-pozitivnu bolest), nalazi se u rasponu koji NICE smatra prihvatljivim korištenjem NHS resursa. Stoga se može preporučiti nakon kemoterapije za lokalno uznapredovali ili metastatski NSCLC.

Scottish Medicines Consortium – SMC, lipanj 2018.

Atezolizumab je prihvaćen za ograničenu primjenu unutar NHS Škotske. Ograničenje se odnosi na vremensko razdoblje primjene - tzv. Two-year clinical stopping rule. Navedena preporuka uzela je u obzir tzv. Patient Access Scheme (PAS) koja je popravila troškovnu učinkovitost atezolizumaba.

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA). April 2017.

Odobrenje za lijek temeljeno je na dva otvorena, randomizirana, međunarodna ispitivanja, OAK (faza III) i POPLAR (faza II). OAK studija je procijenila komparativnu učinkovitost i sigurnost atezolizumaba u odnosu na docetaksel u ukupno 1225 bolesnika s NSCLC nakon neuspjeha kemoterapije na bazi platine. Atezolizumab je povećao primarni ishod ukupnog preživljenja (engl. Overall survival, OS) u populaciji s namjerom liječenja (engl. Intention-to-treat, ITT) za 4,2 mjeseca i trajanje odgovora (engl. Duration of response, DOR) za 10,1 mjeseca u usporedbi s docetakselom. Bolesnici s većom ekspresijom PD-L1 imali su najveće poboljšanje u medijanu OS (+ 11,6 mjeseci) s atezolizumabom, 20,5 mjeseci u odnosu na 8,9 mjeseci s docetakselom.

Atezolizumab nije unaprijedio preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival, PFS) ili udio pacijenata s objektivnim odgovorom (engl. Objective response OR) u usporedbi s docetakselom. Iako je manje bolesnika imalo nuspojave povezane s liječenjem atezolizumabom u usporedbi s docetakselom, prijavljeni su klinički značajne nuspojave povezane s imunološkim sustavom uključujući pneumonitis, hepatitis, kolitis i bolest štitnjače. Sveukupno, osim onih s EGFR mutacijama, atezolizumab povećava OS i DOR u prethodno liječenih NSCLC bolesnika, bez obzira na PD-L1 ekspresiju ili histologiju, uz povoljan sigurnosni profil u odnosu na docetaksel. Nema dokaza vezanih uz kvalitetu života, ishode bolesnika ili iskustva bolesnika kako bi se utvrdilo osigurava li atezolizumab klinički značajno poboljšanje simptoma ili ozbiljnosti NSCLC. Rezultati OAK studije imaju ograničenu vanjsku valjanost jer se sudionici ne mogu potpuno poopćiti u kliničkoj praksi. Potrebna su dulja ispitivanja koja izravno uspoređuju sigurnost i učinkovitost atezolizumaba u usporedbi s drugim imunoterapijama kao što su nivolumab ili pembrolizumab ili docetaksel u kombinaciji s nintedanibom ili ramucirumabom.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. June 20, 2018.

Zaključci

Povjerenstvo za kliničke smjernice (Clinical Guidance Panel) zaključuje da postoji apsolutna ukupna klinička korist od atezolizumaba u liječenju uznapredovalih NSCLC nakon napredovanja bolesti na kemoterapiji na bazi platine. To se temeljilo na dva randomizirana ispitivanja koja pokazuju slične dokaze poboljšanog ukupnog preživljenja za bolesnike randomizirane na atezolizumab 1200 mg IV svaka tri tjedna, u odnosu na kemoterapiju docetakselom. Bolesnici koji su primali atezolizumab imali su ukupno manje neželjenih događaja 3. i 4. stupnja i manje nuspojava povezanih s liječenjem u odnosu na bolesnike koji su primali docetaksel.

Povjerenstvo za kliničke smjernice također je uzeo u obzir sljedeće:

NSCLC predstavlja najčešći uzrok smrti od raka u Kanadi. Monoklonalna antitijela usmjerena na os PD-1/PD-L1 predstavljaju značajan napredak u mogućnostima liječenja bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-mailih stanica.

Do danas su anti PD-1 terapije, nivolumab i pembrolizumab, pokazale superiornu učinkovitost (ORR, PFS i OS) u odnosu na docetaksel, kao terapija druge linije u uznapredovalom NSCLC. Dodatno, pembrolizumab je pokazao superiornu učinkovitost u usporedbi s dvojnim terapijama na bazi platine kao terapiji prve linije u bolesnika s tumorima koji eksprimiraju PD-L1 u više od 50% tumorskih stanica (TPS > 50%).

Trenutni podnesak za atezolizumab predstavlja treću mogućnost liječenja imunoterapijom kod bolesnika koji su napredovali nakon dvojne kemoterapije platinom. U kliničkom ispitivanju OAK, medijan ukupnog preživljenja je poboljšán s 9,6 mjeseci na 13,8 mjeseci (HR 0,73; 95% CI 0,62-0,87) kod bolesnika randomiziranih na atezolizumab, u odnosu na docetaksel. Slično tome, u POPLAR ispitivanju, medijan ukupnog preživljenja je bio poboljšán s 9,5 mjeseci na 11,4 mjeseca (HR 0,77; 95% CI 0,56 - 1,06). S dužim praćenjem ovaj rezultat postaje statistički značajan (HR 0,73; 95% CI 0,54 - 0,99).

Incidencija nuspojava povezanih s imunošću kod bolesnika koji su primali atezolizumab bila je 31%, a incidencija nuspojava stupnja 3 i 4 bila je samo 6%. U većem OAK ispitivanju, bolesnici randomizirani na atezolizumab imali su više vremena do pogoršanja fizičkog funkcioniranja i glavnih funkcija. Također je zapaženo duže vrijeme do pogoršanja kod bolesnika koji su prijavili bol u prsima.

Nema izravne usporedbe između atezolizumaba i drugih PD-1/PD-L1 inhibitora. Međutim, neizravne usporedbe sugeriraju da je učinkovitost atezolizumaba slična onoj nivolumaba ili pembrolizumaba.

Bolesnici s aktivirajućim mutacijama (EGFR ili ALK mutacije) prvo se trebaju liječiti ciljnim lijekovima, nakon čega slijedi režim s platinom prije kvalifikacije za atezolizumab.

Terapiju je vrednovana od strane bolesnika i kliničara koji su utvrdili da trotjedna primjena predstavlja prednost u odnosu na dvotjednu primjenu nivolumaba.

Atezolizumab će ući u algoritam liječenja NSCLC kao naknadna terapija za bolesnike s neuspjelim liječenjem kemoterapijom na bazi platine, za bolesnike s dobrim ECOG statusom (0-2), bez specifičnih kontraindikacija na terapiju inhibitorima imune kontrolne točke i bez prethodne imunoterapije.

Liječenje atezolizumabom trebalo bi se primjeniti do progresije bolesti s bolesnicima kojima je dopušteno nastaviti liječenje nakon napredovanja bolesti ako postoje dokazi o koristi.

Zaključak mrežne meta-analize

Podnesena Indirektna usporedba liječenja (engl. Indirect treatment comparison, ITC) provedena je kako bi se procijenila relativna učinkovitost i sigurnost farmakoloških intervencija druge ili sljedećih linija liječenja bolesnika s uznapredovalim/metastatskim NSCLC. Analiza bazirana na standardnom Bayesovom pristupu uključivala je 35 RCT-ova koji su izvijestili o relevantnim liječenjima koja se mogu svrstati u pet različitih klasa liječenja: ciljane terapije, kemoterapijski protokoli, PD1/PD-L1 inhibitori, placebo i druge (kombinirane terapije). Analize su bile provedene za dvije vrste mreža: 1) osnovni slučaj i 2) proširena mrežu (uključeno KEYNOTE-010 ispitivanje koje je procijenilo pembrolizumab u PD-L1 pozitivnih bolesnika). Na temelju rezultata NMA, nivolumab pokazuje najbolje liječenje među konkurentnim intervencijama s najvećom vrijednosti SUCRA. Međutim, u svim analizama ukupnog preživljenja (OS), vrijednosti HR atezolizumaba i nivolumaba i pembrolizumaba (gdje je bio uključen) bile su slične. Sva tri PD-1 / PD-L1 inhibitora činila su se boljima od drugih liječenja od interesa. Analize podskupina pokazale su da su OS HR u podskupinama bolesnika prema PD-L1 statusu (pozitivan i negativan) općenito bili konzistentni s onima u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina prema histologiji OS HR za skvamoznu podskupinu bila je u skladu s ukupnom populacijom. Međutim, samo je analiza bolesnika s neskvamoznim karcinomom pokazala malo drugačije rezultate: nivolumab je nastavio imati najveću SUCRA u osnovnom slučaju, ali kada je pembrolizumab imao najveću SUCRA vrijednost u proširenoj mreži. U pogledu OS u 12. mjesecu, nivolumab je imao najveću SUCRA u osnovnom slučaju i u proširenoj mreži.

8. Zaključak i preporuke

Klinička učinkovitost i sigurnost

Rezultati randomiziranih kliničkih istraživanja OAK i POPLAR pokazali su klinički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja u usporedbi s docetakselom kod odraslih pacijenata s uznapredovalim NSCLC koji imaju progresiju bolesti na ili nakon prethodne kemoterapije. Ti se rezultati dodatno podupiru potpornim studijama.

U kliničkom ispitivanju OAK, medijan ukupnog preživljenja je poboljšán s 9,6 mjeseci na 13,8 mjeseci (HR 0,73; 95% CI 0,62-0,87) kod bolesnika randomiziranih na atezolizumab, u odnosu na docetaksel. Slično tome, u POPLAR kliničkom ispitivanju, medijan ukupnog preživljenja je bio poboljšán s 9,5 mjeseci na 11,4 mjeseca (HR 0,77; 95% CI 0,56 - 1,06). S dužim praćenjem ovaj rezultat postaje statistički značajan (HR 0,73; 95% CI 0,54 - 0,99).

Incidencija nuspojava povezanih s imunošću kod bolesnika koji su primali atezolizumab bila je 31%, a incidencija nuspojava stupnja 3 i 4 bila je samo 6%. U većem OAK ispitivanju, bolesnici randomizirani na atezolizumab imali su više vremena do pogoršanja fizičkog funkcioniranja i glavnih funkcija. Također je zapaženo duže vrijeme do pogoršanja kod bolesnika koji su prijavili bol u prsima.

Nema izravne usporedbe između atezolizumaba i drugih PD-1/PD-L1 inhibitora. Međutim, neizravne usporedbe sugeriraju da je učinkovitost atezolizumaba slična onoj nivolumaba ili pembrolizumaba. Sustavni pregledi i mrežne meta analize koje su procijenjivale anti-PD-1 i anti-PD-L1, pokazale su manje toksičnosti nego docetaksel i nije zabilježena značajna razlika između anti-PD-1 i anti-PD-L1 skupina. U usporedbi s kemoterapijom, PD-1/PD-L1 inhibitori su imali znatno niži rizik od umora svih i visokih stupnjeva, osjetilne neuropatije, proljeva i hematoloških toksičnosti, svih stupnjeva anoreksije, mučnine i zatvora, svih nuspojava i onih visokog stupnja i prekida liječenja. S PD1/ PD-L1 inhibitorima je bio zabilježen povećani rizika osipa svih stupnjeva, svrbeža, kolitisa, povećanja aminotransferaza, hipotireoze i hipertireoze, te pneumonitisa svih i visokog stupnja. PD-1/PD-L1 inhibitori su općenito bolje podnošljivi od kemoterapije.

Troškovna učinkovitost

Prema literaturnim podacima atezolizumab nije troškovno učinkovit u odnosu na docetaksel. Troškovna učinkovitost jednog lijeka u odnosu na drugi PD-1/PD-L1 inhibitor, vrlo je osjetljiva na cijene svakog dostupnog lijeka. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

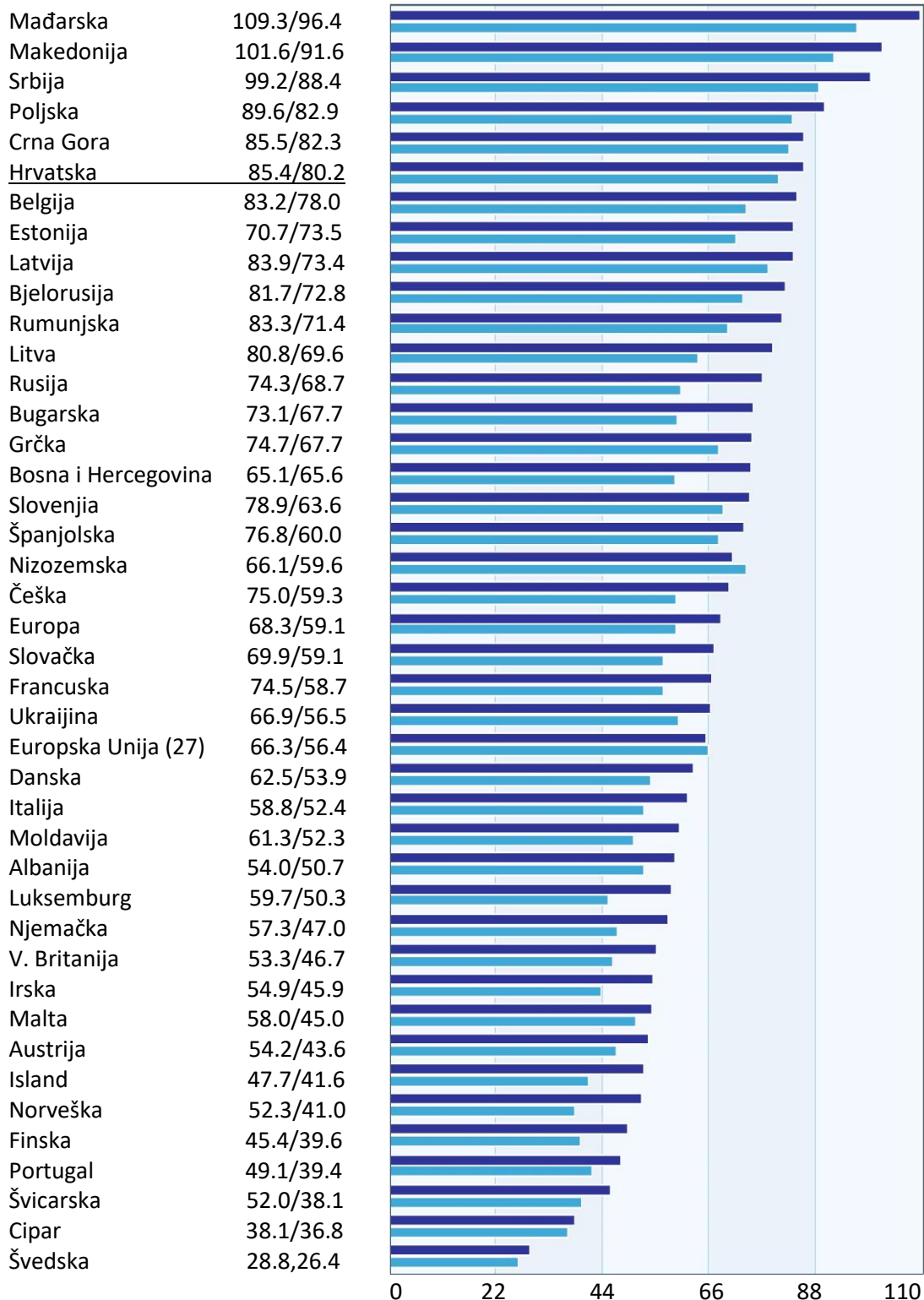
Preporuka je staviti atezolizumab (Tecentriq) na osnovnu listu lijekova Zavoda i Popis posebno skupih lijekova, u odobrenoj indikaciji: u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica, koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s aktivirajućim EGFR mutacijama ili ALK-pozitivnim tumorskim mutacijama trebali su primiti ciljanu terapiju prije nego što prime Tecentriq. Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

9. Literatura

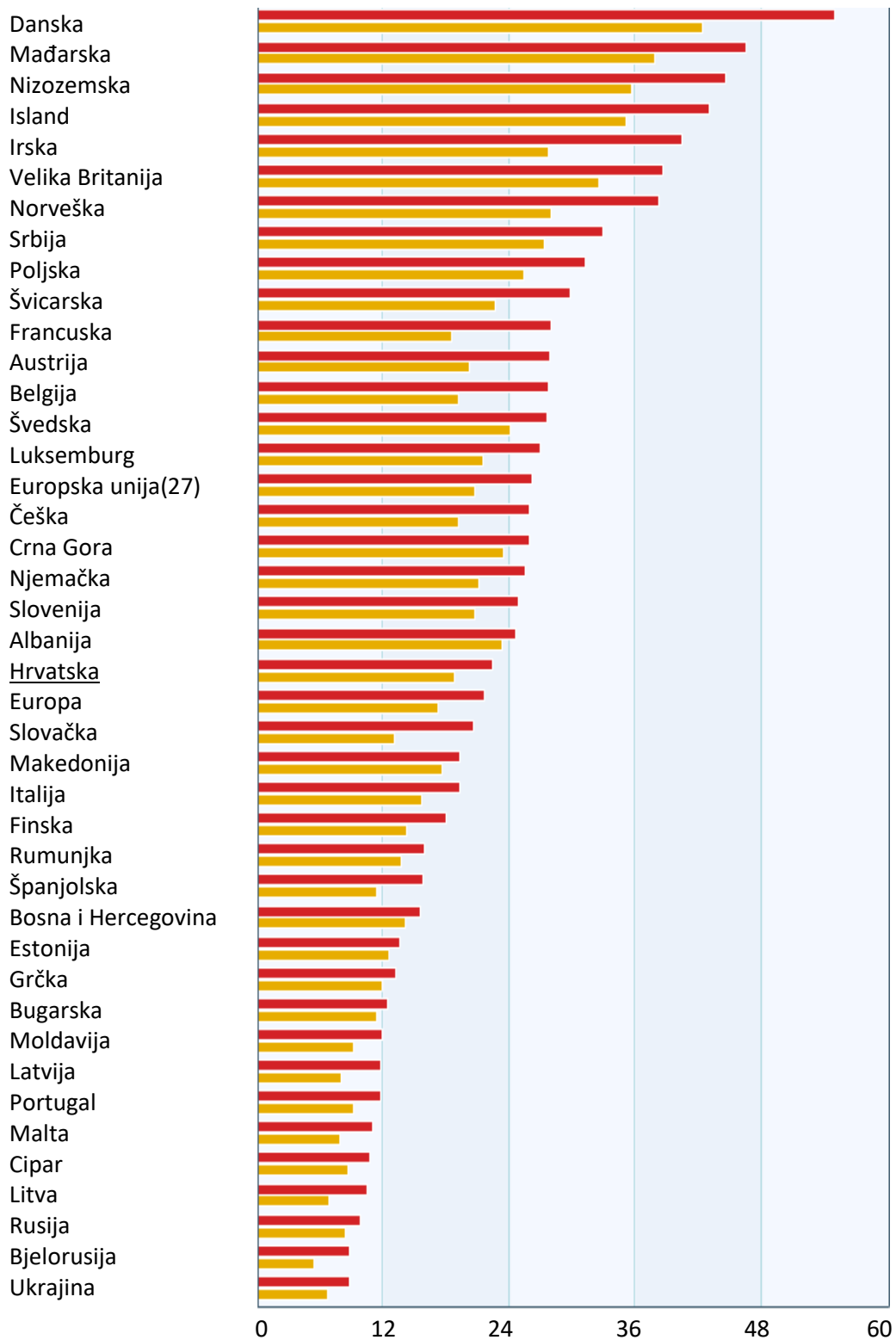
1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
2. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2242-53.
3. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):356-9.
4. Black RC KH. NSCLC: An Update of Driver Mutations, Their Role in Pathogenesis and Clinical Significance. 2015.
5. Robainas M, Otano R, Bueno S, Ait-Oudhia S. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. *Onco Targets Ther*. 2017;10:1803-7.
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 (suppl 4): iv192–iv237.
7. Ettinger DS. Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2018. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. National Comprehensive Cancer Network; 2018.
8. Samaržija M i sur. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje raka pluća nemalih stanica. *Liječ Vjesn*. 2017;139:365–71.
9. You W, Liu M, Miao JD, Liao YQ, Song YB, Cai DK, et al. A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer*. 2018;9(7):1200-6.
10. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017 Sep;18(5):444-459.e1.
11. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793.
12. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2017;22(4):470-9.
13. Khunger, Monica et al. Incidence of Pneumonitis with Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017 Aug;152(2):271-281.
14. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2016. Epub 2016/12/17.
15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Supplementary appendix. *The Lancet*. 2017;389(10066).

16. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, et al; POPLAR Study Group. 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(10030):1837-46.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Atezolizumab (Tecentriq) for Non-Small Cell Lung Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report (2018).
18. Assessment report Tecentriq. EMA/153102/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2017.
19. pCODR Expert Review Committee. Atezolizumab (Tecentriq) for Non-Small Lung Cancer. pERC Final Economic Guidance Report, June 20, 2018.
20. Kourkoulas N, Kyriopoulos D, Athanasakis K. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Compared To The Standard of Care For The Treatment of Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Prior Chemotherapy in Greece. *Value Health*. 2017;20(9):A439.
21. Aguiar PN, Jr., Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, Tadokoro H, de Mello RA, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2256-63.
22. Guirgis HM. Survival and Values of the Immune Check Point Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Lung Cancer*. 2017;1(1):30-34
23. Guirgis HM. The impact of PD-L1 on survival and value of the immune check point inhibitors in non-small-cell lung cancer; proposal, policies and perspective. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):15.
24. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Final appraisal determination. March, 2018.
25. Scottish Medicines Consortium – SMC. Atezolizumab (Tecentriq). No 1336/18. June 2018.
26. Lynda McGahan M. Horizon Scanning in Oncology. Atezolizumab (Tecentriq®) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) April, 2017 ed. Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, Vienna. <http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum> 2017. p.32.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Atezolizumab (Tecentriq) for Non-Small Cell Lung Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. 2018.

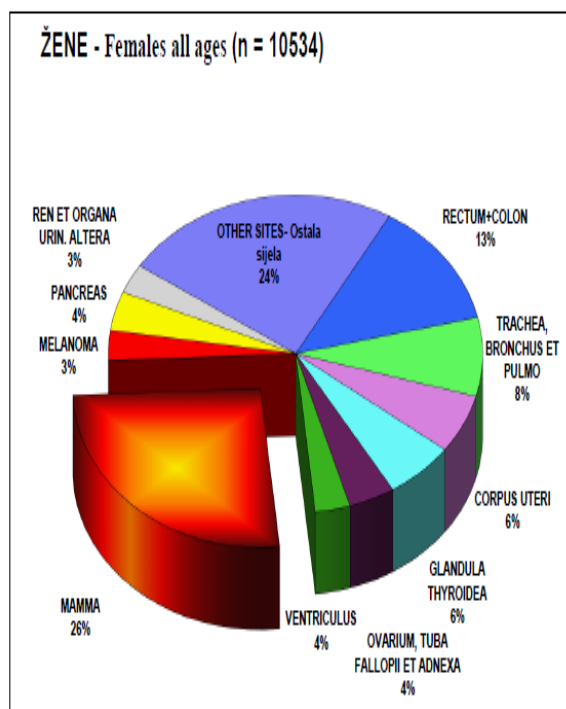
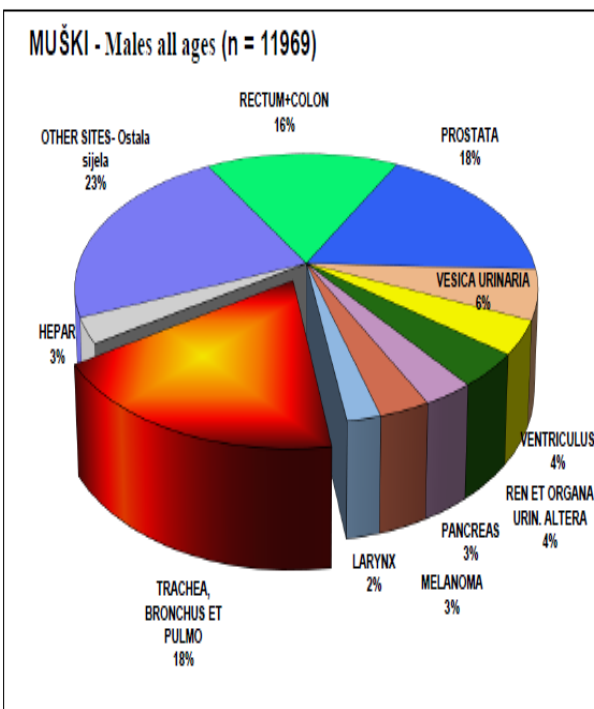
Dodatak I Procjene EUCAN-a i Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo - Grafički prikaz



EUCAN – Rak pluća, muškarci, 2012: Dobno standardizirane stope (Europa) na 100 000 incidencije (tamna linija) i mortaliteta (siva linija)



EUCAN – Rak pluća, žene, 2012: Dobno standardizirane stope (Europa) na 100 000 incidencije (tamna linija) i mortaliteta (siva linija)



Najčešća sijela raka u Hrvatskoj prema spolu u 2015.g.

Izvor: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf

Dodatak II Klinička istraživanja (studije) atezolizumaba, u tijeku

ClinicalTrials.gov,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02367794?term=tecentriq&recrs=d&cond=NSCLC&age=1&draw=1&rank=4>

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra Clinical Trials.gov, na dan 12.06.2018.						
NCT02463994	A Pilot Study of MPDL3280A (PD-L1) Antibody Therapy and Hypofractionated Image-guided Radiotherapy (HIGRT) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	University of Michigan Cancer Center	12	Intervencijsko, otvoreno, rana faza I, jedna skupina	Listopad, 2015.	Srpanj, 2020.
NCT02013219	A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Hoffmann-La Roche	52	Intervencijsko, otvoreno, faza I	03.travanj 2014.	01. prosinac 2018.
NCT02367794	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel or Atezolizumab in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel Versus Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [IMpower131]	Hoffmann-La Roche	1021 uključen od planiranih 1200	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	11. lipanj 2015.	01. kolovoz 2018.
NCT02848651	A Phase II Single-Arm Study of Atezolizumab Monotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer : Clinical Evaluation of Novel Blood-Based Diagnostics	Genentech, Inc.	150	Intervencijsko, otvoreno, faza II	23. rujan 2016.	28. lipanj 2019.
NCT02008227	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy	Hoffmann-La Roche	1225	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	11. ožujak 2014.	31. prosinac 2018.
NCT02031458	A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study OF Atezolizumab In Patients With PD-L1-Positive Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	Hoffmann-La Roche	659	Intervencijsko, otvoreno, faza II	22. siječanj 2014.	29. rujan 2018.

NCT01903993	A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of MPDL3280A (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Failure [POPLAR]	Hoffmann-La Roche	287	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza II	6.kolovoz 2013.	1.svibanj 2018.
NCT02367781	A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Atezolizumab (MPDL3280A) , Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Nab-Paclitaxel for Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	Hoffmann-La Roche	724	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	30. travanj 2015.	15. listopad 2018.
NCT02366143	A Phase III, Open-Label, Randomized Study of Atezolizumab (MPDL3280A) , Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Carboplatin+Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab in Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [IMpower150]	Hoffmann-La Roche	1202	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	31. ožujak 2015.	22. prosinac 2019.
NCT02813785	A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy [Impower210]	Hoffmann-La Roche	563	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	31. srpanj 2016.	30. travanj 2019.
NCT02525757	DETERRED: PD-L1 blockadE To Evaluate the Safety of Lung Cancer Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A	M.D. Anderson Cancer Center	52	Intervencijsko, otvoreno, faza II	26. siječanj 2016.	Siječanj 2022.
NCT02478099	MPDL3280A Treatment in Patients With Locally Advance or Metastatic Non-small Cell Lung, Bladder and Triple Negative Breast Cancer After Investigational Imaging	University Medical Center Groningen	22	Intervencijsko, otvoreno, faza II	Veljača 2016.	Rujan 2019.

Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra WHO International Clinical Trials Registry Platform, na dan 12.06.2018.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
--------	--------------------	---------	-----------------	---------------------	---------	---------------------

EUCTR2017-002857-12-HU	A phase III, double-blinded, multicenter, randomized study evaluating the efficacy and safety of neoadjuvant treatment with atezolizumab or placebo in combination with platinum-based chemotherapy in patients with resectable stage II, IIIA, or select IIIB non-small cell lung cancer	F. Hoffman-La Roche Ltd.	302	Randomizirano, kontrolirano, otvoreno, faza III	26/04/2018.	2025.
JPRN-UMIN00003188	Prospective pilot study of anti-PD-L1 antibody therapy in advanced non-small cell lung cancer patients who previously responded to anti-PD-1 antibody	Saitama medical university International medical Center	20	Intervencijsko, otvoreno, faza nije poznata	01/05/2018.	NA
JPRN-UMIN000031584	Phase III study of ramucirumab plus docetaxel versus atezolizumab for PD-L1-negative or weakly positive advanced non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. (EMERALD study) (WJOG10317L)	West Japan Oncology Group	420	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano, faza III	27/03/2018.	NA
EUCTR2017-000076-28-ES	A phase II/III multicenter study evaluating the efficacy and safety of multiple targeted therapies as treatments for patients with advanced or metastatic non small cell lung cancer (nscLc) harboring actionable somatic mutations detected in blood (b-fast: blood-first assay screening trial)	Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo	568	Randomizirano, otvoreno	25/8/2017.	2020.