

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 840 mg infusioonilahuse kontsentraat
Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tecentriq 840 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks 14 ml kontsentraadi viaal sisaldab 840 mg atesolizumabi*

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi*

Pärast lahjendamist (vt lõik 6.6) peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku 3,2...16,8 mg/ml.

*Ateolizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik. Lahuse pH on 5,5...6,1 ja osmolaalsus on 129...229 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Uroteliaalne kartsinoom (*urothelial carcinoma*, UC)

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise UC monoterapiaks täiskasvanud patsientidele:

- kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat või
- kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon on $\geq 5\%$ (vt lõik 5.1).

Varajases staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Tecentriq monoterapiana on näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni ja platinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivide riskiga NSCLC ning kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajakududel (*tumour cells*, TC) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Metastaatiline NSCLC

Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele.

EGFR-mutantse või ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidele on Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga näidustatud ainult pärast sobiva sihtmärkravi ebaõnnestumist (vt lõik 5.1).

Tecentriq kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (vt lõik 5.1).

Tecentriq monoterapiana on näidustatud metastaatilise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon TC rakkudel on $\geq 50\%$ või kasvajat infiltrerivates immuunrakkudes (*tumour-infiltrating immune cells, IC*) $\geq 10\%$ ning kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (vt lõik 5.1).

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC monoterapiaks täiskasvanud patsientidele pärast eelnevat kemoterapiat. EGFR-mutantse või ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendid peaksid enne Tecentriq'uga ravi alustamist saama ka sihtmärkravi (vt lõik 5.1).

Väikerakk-kopsuvähk (*small cell lung cancer, SCLC*)

Tecentriq kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga on näidustatud kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele (vt lõik 5.1).

Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (*triple-negative breast cancer, TNBC*)

Tecentriq kombinatsioonis nab-paklitakseeliga on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$ ning kes ei ole saanud eelnevat kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Hepatotsellulaarne kartsinoom (*hepatocellular carcinoma, HCC*)

Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud kaugelearenenud või mitteresetseeritava HCC raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole eelnevat süsteemset ravi saanud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tecentriq'uga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

PD-L1 testimine UC või TNBC või NSCLC-ga patsientidel

Tecentriq'u monoterapia

Esmavaliku (1L) UC, varajases staadiumis NSCLC ja 1L metastaatilise NSCLC-ga patsiente tuleb raviks valida kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Tecentriq osana kombinatsioonravist

Eelnevalt ravimata TNBC-ga patsiente tuleb raviks valida kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Annustamine

Tecentriq'u soovitatav annus on kas 840 mg intravenoosselt iga kahe nädala järel või 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel **või** 1680 mg intravenoosselt iga nelja nädala järel, nagu on toodud tabelis 1.

Kui Tecentriq'ut manustatakse osana kombinatsioonravist, palun vt ka kombineeritud ravimite täielikku ravimiteavet (vt ka lõik 5.1).

Tabel 1: Tecentriq' u soovitatav annus intravenoosseks manustamiseks

Näidustus	Soovitatav annus ja manustamisskeem	Ravi kestus
Tecentriq' u monoteeraapia		
1L UC	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel 	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni
1L metastaatiline NSCLC		
Varajases staadiumis NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel 	1 aasta, välja arvatud juhul, kui tekib haiguse retsidiiv või vastuvõetamatu toksilisus. Ravi kestust üle 1 aasta ei ole uuritud.
2L UC	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel 	Kuni kliinilise toime kadumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni
2L NSCLC		
Tecentriq osana kombinatsioonravist		
1L mittelamerakuline NSCLC koos bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga	<p>Induktsioon- ja säilitusravi faasid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel <p>Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada esimesena.</p> <p>Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli või kuus tsüklit): bevatsizumabi, paklitakseeli ja seejärel karboplatiini manustatakse iga kolme nädala järel.</p> <p>Säilitusravi faas (ilma kemoteeraapiata): bevatsizumab iga 3 nädala järel.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq'uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.
1L mittelamerakuline NSCLC koos nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga	<p>Induktsioon- ja säilitusravi faasid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel <p>Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada esimesena.</p> <p>Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli või kuus tsüklit): nab-paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse 1. päeval; lisaks manustatakse nab-paklitakseeli ka iga 3-nädalase tsükli 8. ja 15. päeval.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq'uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.

Näidustus	Soovitav annus ja manustamisskeem	Ravi kestus
1L ES-SCLC koos karboplatiini ja etoposiidiga	<p>Induktsioon- ja säilitusravi faasid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel <p>Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada esimesena.</p> <p>Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli tsükli): karboplatiini ja seejärel etoposiidi manustatakse 1. päeval; etoposiidi manustatakse ka iga 3-nädalase tsükli 2. ja 3. päeval.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq'uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.
1L mitteresetseeritav lokaalselt levinud või metastaatiline TNBC koos nab-paklitakseeliga	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel <p>Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada enne nab-paklitakseeli. Nab-paklitakseeli tuleb manustada annuses 100 mg/m² iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni.
Kaugelearenenud või mitteresetseeritav HCC koos bevatsizumabiga	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg iga 2 nädala järel või • 1200 mg iga 3 nädala järel või • 1680 mg iga 4 nädala järel <p>Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada enne bevatsizumabi. Bevatsizumabi manustatakse annuses 15 mg/kg kehakaalu kohta (kk) iga 3 nädala järel.</p>	Kuni kliinilise toime kadumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Tecentriq'u ettenähtud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Tuleb kohandada manustamisskeemi, et säilitada sobiv intervall annuste vahel.

Annuse muutmine ravi ajal

Tecentriq'u annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Tabel 2: Tecentriq’u annuse muutmise soovitused

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hepatiit ilma HCC-ta patsientidel	2. raskusaste: (ALAT-i või ASAT-i aktiivsus $> 3...5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist [<i>upper limit of normal</i> , ULN] või vere bilirubiinisaldus $> 1,5...3$ x ULN)	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste: (ALAT või ASAT > 5 x ULN või vere bilirubiinisaldus > 3 x ULN)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hepatiit HCC-ga patsientidel	Kui ASAT-i/ALAT-i aktiivsus on ravieelselt normi piirides ja suureneb $> 3... \leq 10$ x ULN või Kui ASAT-i/ALAT-i ravieelne aktiivsus on $> 1... \leq 3$ x ULN ja suureneb $> 5... \leq 10$ x ULN või Kui ASAT-i/ALAT-i ravieelne aktiivsus on $> 3... \leq 5$ x ULN ja suureneb $> 8... \leq 10$ x ULN	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul astmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
		ekvivalenti ööpäevas.
	Kui ASAT-i/ALAT-i aktiivsus suureneb > 10 x ULN <i>või</i> üldbilirubiini sisaldus suureneb > 3 x ULN	Lõpetada alaliselt ravi Tecentriq'uga.
Koliit	2. või 3. raskusastme kõhulahtisus (≥ 4 istet ööpäevas rohkem kui enne ravi) <i>või</i> sümptomaatiline koliit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme kõhulahtisus või koliit (eluohtlik; näidustatud kiire sekkumine)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hüpotüreosis või hüpertüreosis	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. <u><i>Hüpotüreosis:</i></u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme asendusraviga kontrolli all ja TSH sisaldus väheneb. <u><i>Hüpertüreosis:</i></u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme ravimiga kontrolli all ja kilpnäärme talitus paraneb.
Neerupealiste puudulikkus	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
		≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
Hüpfüsiit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
	4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
1. tüüpi melliitdiabeet	3. või 4. raskusastme hüperglükeemia (paastuglükoos > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l)	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.
Lööve / rasked nahareaktsioonid	3. raskusaste või Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) kahtlus ¹	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on 12 nädala jooksul paranenud astmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
	4. raskusaste või kinnitatud Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ¹	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müasteeniline sündroom/<i>myasthenia gravis</i>, Guillaini-Barré sündroom, meningoentsefaliit ja näonärvihalvatus	1. või 2. raskusastme näonärvihalvatus	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime on täielikult paranenud. Kui kõrvaltoime ei parane täielikult Tecentriq'u ravikatkestuse ajal, tuleb ravi Tecentriq'uga alaliselt lõpetada
	Müasteenilise sündroomi/ <i>myasthenia gravis</i> 'e, Guillaini-Barré sündroomi ja meningoentsefaliidi kõik raskusastmed või 3. või 4. raskusastme näonärvihalvatus	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müeliit	2., 3. või 4. raskusaste	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.
Pankreatiit	3. või 4. raskusastme seerumi amülaasi- või lipaasisalduse suurenemine (> 2 x ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 või pankreatiidi sümptomid on taandunud ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme pankreatiit või mis tahes raskusastme korduv pankreatiit	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müokardiit	2. või suurem raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Nefriit	2. raskusaste: (kreatiniinisaldus > 1,5...3,0 x algväärtus või > 1,5...3,0 x ULN)	Katkestada ravi Tecentriq'uga.

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
		Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste: (kreatiniinisaldus > 3,0 x algväärtus või > 3,0 x ULN)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müosiit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga.
	4. raskusastme või 3. raskusastme korduv müosiit	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Perikardi häired	1. raskusastme perikardiit	Katkestada ravi Tecentriq'uga ² .
	2. või suurema raskusastme perikardiit	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.
Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos	Hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi kahtlus ¹	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed	2. ja 3. raskusaste	Ravi katkestada kuni sümptomid paranevad 0 astme või 1. astme tasemeni 12 nädala jooksul ja kortikosteroidide on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse toimega ravimikoguseni päevas
	4. ja korduv 3. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt (välja arvatud asendushormoonidega kontrollitavad endokrinopaatiad)
Muud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. raskusaste	Vähendada infusioonikiirust või katkestada infusioon. Ravi võib uuesti alustada pärast kõrvaltoime taandumist.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.

Märkus: toksilisuse raskusastmed peavad põhinema Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide kehtival versioonil (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE*).

¹ Sõltumata raskusest

² Etioloogia väljaselgitamiseks hinnata üksikasjalikult südamefunktsiooni ning ravida sellele vastavalt

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tecentriq'u ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole 65-aastastel ja vanematel patsientidel vaja Tecentriq'u annust muuta (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Aasia patsiendid

Kuna uuringus IMpower150 täheldati Aasia patsientidel hematoloogiliste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust, on paklitakseeli soovitatav algannus 175 mg/m^2 iga kolme nädala järel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed on liiga vähesed, et teha järeldusi antud patsientide kohta.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Tecentriq' u kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime skoor ≥ 2

NSCLC, TNBC, ES-SCLC, UC ravis teise valiku ravimi kasutamise ja HCC kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid ECOG sooritusvõime skooriga ≥ 2 (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Tähtis on ravimpreparaadi etiketilt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle välja kirjutatud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne).

Tecentriq' u intravenoosne ravimvorm ei ole ette nähtud subkutaanseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Ravimit ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Tecentriq' u algannus tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib kõik järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise ja käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus atesolizumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed

Enamus atesolizumabiga ravi ajal ilmnunud immuunvahendatud kõrvaltoimeid olid pöörduvad ravi katkestamise või kortikosteroidravi ja/või toetava ravi alustamise järgselt. Täheldatud on rohkem kui ühte elundsüsteemi haaravaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad ilmneda pärast atesolizumabi viimase annuse manustamist.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb teostada põhjalik hindamine etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskusastme põhjal tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja manustada kortikosteroide. Kõrvaltoime taandumisel ≤ 1 . raskusastmeni tuleb kortikosteroidi annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Kliinilistest uuringutest piiratud hulgal saadud andmete põhjal patsientide kohta, kellel immuunvahendatud kõrvaltoimed ei allunud süsteemsele kortikosteroidravile, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosuppressantide manustamist.

Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada mis tahes 3. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoime korral, mis kordub, ning 4. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoimete korral, välja arvatud endokrinopaatiad, mis on hormoonasendusraviga kontrolli all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientide puhul näitavad jälgimisuuringute andmed, et neil võib olla suurenenud risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga võrreldes riskiga patsientidel, kellel ei ole eelnevalt autoimmuunhaigust. Lisaks esines olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi tihti, kuid need olid enamasti kerged ja allusid ravile.

Immuunvahendatud pneumoniit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pneumoniidi juhte, sealhulgas surmaga lõppenud juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immuunvahendatud pneumoniidi.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. raskusastme pneumoniidi tekkimisel ja alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui sümptomid taanduvad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui pneumoniit paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud hepatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hepatiidi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, regulaarselt atesolizumab-ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele.

Ilma HCC-ta patsientidel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada, kui 2. raskusastme kõrvalekalded (ALAT või ASAT $> 3...5$ x ULN või vere bilirubiinisaldus $> 1,5...3$ x ULN) püsib üle 5...7 päeva. Tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui kõrvaltoime paraneb raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul.

Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui maksafunktsiooni näitajad paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooloni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme kõrvalekallete korral (ALAT või ASAT $> 5,0$ x ULN või vere bilirubiinisaldus > 3 x ULN) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

HCC-ga patsientidel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada, kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb ravieelse normivahemikuga võrreldes $> 3... \leq 10$ x ULN või ravieelsest tasemest > 1 ULN... ≤ 3 x ULN tasemeni $> 5... \leq 10$ x ULN või ravieelsest tasemest $> 3... \leq 5$ x ULN tasemeni $> 8... \leq 10$ x ULN ning püsib üle 5...7 päeva, samuti tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui kõrvaltoime paraneb astmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul.

Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui maksafunktsiooni näitajad paranevad 12 nädala jooksul astmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada juhul, kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb > 10 x ULN või üldbilirubiini sisaldus suureneb > 3 x ULN.

Immuunvahendatud koliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud kõhulahtisuse või koliidi juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. või 3. raskusastme kõhulahtisuse (iste sageduse suurenemine ≥ 4 iste võrra ööpäevas võrreldes ravieelsega) või koliidi (sümptomaatiline) tekkimisel. Kui 2. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi sümptomid püsivad üle 5 päeva või korduvad, tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. 3. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel tuleb alustada ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral (eluohtlik; näidustatud on kohene sekkumine) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Arvestada tuleb võimaliku tüsistusega, milleks on koliidiga seotud seedetrakti perforatsioon.

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, neerupealiste puudulikkust, hüpofüsiiti ja I tüüpi melliitdiabeeti, sealhulgas diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida endokrinopaatiate kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kilpnäärmetalitlust tuleb kontrollida enne atesolizumabiga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Patsientidel, kellel esinevad ravieelselt kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides, tuleb kaaluda sobivat ravi.

Asümptomaatilised patsiendid, kellel esinevad kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni testides, võivad atesolizumabi saada. Sümptomaatilise hüpotüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada vajadusel asendusravi kilpnäärmehormoonidega. Isoleeritud hüpotüreooosi korral võib kasutada asendusravi ilma kortikosteroidideta. Sümptomaatilise hüpertüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja vajadusel alustada ravi türeostaatilise ravimiga. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui sümptomid on kontrolli all ja kilpnäärmetalitlus paraneb.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne.

2. või 3. raskusastme hüpofüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti) ning vajadusel hormoonasendusravi. Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne. 4. raskusastme hüpofüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

I tüüpi melliitdiabeedi korral tuleb alustada ravi insuliiniga. ≥ 3 . raskusastme hüperglükeemia korral (paastglükoos > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l) tuleb ravi atesolizumabiga katkestada. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.

Immuunvahendatud meningoentsefaliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud meningoentsefaliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida meningiidi või entsefaliidi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme meningiidi või entsefaliidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Alustada tuleb ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Immuunvahendatud neuropaatiad

Atesolizumabi saavatel patsientidel on täheldatud müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillaini-Barré sündroomi teket, mis võib olla eluohtlik, ning näonärvihälvatust. Patsiente tuleb jälgida motoorse või sensoorse neuropaatia sümptomite suhtes.

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud müeliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida müeliidile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillaini-Barré sündroomi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Kaaluda ravi alustamist süsteemsete kortikosteroididega (annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti).

1. või 2. raskusastme näonärvihälvatuse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja kaaluda ravi süsteemsete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti). Ravi tohib uuesti alustada ainult kõrvaltoime täieliku lahenemise korral. Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada 3. või 4. raskusastme näonärvihälvatuse või mis tahes muu neuropaatia korral, mis ei parane täielikult atesolizumabi ravikatkestuse ajal.

2., 3. või 4. raskusastme müeliidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud pankreatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pankreatiiti, kaasa arvatud seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ägedale pankreatiidile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

≥ 3. raskusastme seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemise (> 2 x ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 või pankreatiidi sümptomid on paranenud ning kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme pankreatiidi või mis tahes raskusastme korduva pankreatiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud müokardiit

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud müokardiidi teket, sealhulgas surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Müokardiit võib olla müosiidi kliiniline ilming ning seda tuleb vastavalt ravida.

Kardiaalsete või kardiopulmonaalsete sümptomitega patsiente tuleb hinnata võimaliku müokardiidi suhtes, et tagada sobivate ravimeetmete rakendamine varajases staadiumis. Müokardiidi kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada kohe ravi süsteemsete kortikosteroididega

annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti, samuti on vajalik kohene kardioloogi konsultatsioon koos diagnostiliste uuringutega vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Kui müokardiidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ≥ 2 . astme müokardiidi korral ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud nefriit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud nefriiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. raskusastme nefriidi tekkimisel ja alustada ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui nefriit paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme nefriidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud müosiit

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud müosiidi teket, sealhulgas surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müosiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimaliku müosiidiga patsiente tuleb jälgida müokardiidi nähtude suhtes.

Kui patsiendil tekivad müosiidi nähud ja sümptomid, tuleb rakendada hoolikat jälgimist ning suunata patsient hindamiseks ja raviks kohe spetsialisti konsultatsioonile. 2. või 3. raskusastme müosiidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti). Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada vastavalt kliinilisele vajadusele. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni suukaudset prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme või 3. raskusastme korduva müosiidi korral või kui kortikosteroidide annust ei ole võimalik 12 nädala jooksul pärast kõrvaltoime tekkimist vähendada annuseni ≤ 10 mg prednisooni ööpäevas, tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Rasked immuunvahendatud nahareaktsioonid

Atesolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest immuunvahendatud nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR-id), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) juhtudest. Patsiente tuleb jälgida võimalike raskete nahareaktsioonide suhtes ja muud põhjused välistada. SCAR-ide kahtluse korral tuleb patsiendid suunata diagnoosi täpsustamiseks ja ravi määramiseks spetsialisti konsultatsioonile.

Kõrvaltoime raskusest lähtuvalt tuleb ravi atesolizumabiga katkestada 3. astme nahareaktsioonide korral ning alustada ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. Ravi atesolizumabiga võib taasalustada, kui kõrvaltoime on 12 nädala jooksul taandunud astmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. astme nahareaktsioonide korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada ja manustada kortikosteroide.

SJS-i või TEN-i kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada. Kui SJS või TEN leiab kinnitust, tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Ettevaatust tuleb rakendada juhul, kui atesolizumabi kasutamist kaalutakse patsiendil, kellel on eelnevalt tekkinud raske või eluohtlik nahareaktsioon varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Immuunvahendatud perikardi häired

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud perikardi häireid, sh perikardiit, perikardi efusioon ja südametamponaad, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida perikardi häirete kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Arvatava 1. raskusastme perikardiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja kohe konsulteerida kardioloogiga, et koostöös alustada seisundi diagnoosimist vastavalt kehtivale ravijuhendile. Arvatavate ≥ 2 . raskusastme häirete korral tuleb ravi atesolizumabiga lõpetada, alustada kohe ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses, mis vastab 1...2 mg prednisoloonile või selle ekvivalendile kehakaalu kg kohta ööpäevas, ning kohe konsulteerida kardioloogiga, et koostöös alustada seisundi diagnoosimist vastavalt kehtivale ravijuhendile. Niipea kui perikardi häire diagnoos on tuvastatud, tuleb ≥ 2 . raskusastme perikardi häirete korral ravi atesolizumabiga jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos

Atesolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH), sealhulgas surmlõppega juhtudest (vt lõik 4.8). HLH võimalusega tuleb arvestada juhul, kui tsütokiinide vabanemise sündroomi ilmingud on atüüpilised või pikaajalised. Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. HLH kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada ning suunata patsient diagnoosi ja ravi täpsustamiseks erialaspetsialisti konsultatsioonile.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Atesolizumabi toimemehhanismi arvestades võivad tekkida muud immuunvahendatud kõrvaltoimed, sealhulgas mittenakkuslik tsüstiit.

Hinnake kõiki võimalikke immuunvahendatud kõrvaltoimeid, et vältida muud põhjused. Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes, ning kõrvaltoime raskuse alusel tuleb ravi muuta ja ravida kortikosteroididega vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2 ja lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud 1. või 2. raskusastmega reaktsioonide korral tuleb infusiooniirust vähendada või ravi katkestada. Infusiooniga seotud 3. või 4. raskusastmega reaktsioonide korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Infusiooniga seotud 1. või 2. raskusastmega reaktsioonidega patsiendid võivad ravi atesolizumabiga jätkata hoolika jälgimise tingimustes; kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi või antihistamiinidega.

Haigusspetsiifilised ettevaatusabinõud

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga metastaatilise mittelamerakulise NSCLC korral

Enne ravi alustamist peavad arstid hoolega hindama nelja ravimit – atesolizumabi, bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiini – sisaldava raviskeemi kombineeritud riske (vt lõik 4.8).

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis nab-paklitakseeliga metastaatilise TNBC korral

Atesolizumabi ja nab-paklitakseeliga ravi ajal tekkivad neutropeenia ja perifeersed neuropaatiad võivad olla nab-paklitakseeliga ravi katkestamise järgselt pöörduvad. Ravimiga seotud spetsiifiliste ettevaatusabinõude ja vastunäidustuste kohta peavad arstid lugema nab-paklitakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest.

Atesolizumabi kasutamine eelnevalt ravimata UC-ga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu

Uuringu IMvigor210 kohordi 1 populatsiooni ravieelsed ja prognostilised haigustunnused olid üldiselt võrreldavad patsientidega, kellele tsisplatiinravi peetakse sobimatuks, kuid sobilik on karboplatiini sisaldav kombineeritud keemiaravi. Puuduvad piisavad andmed patsientide alarühma kohta, kellele igasugune keemiaravi on sobimatu; seetõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast võimaliku riski ja kasu suhte hoolikat individuaalset hindamist.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga

Olulisest kliinilisest uuringust IMpower150 arvati välja NSCLC-ga patsiendid, kellel esines kuvauuringul selge kasvaja infiltratsioon rindkere suurtesse veresoontesse või kopsukollete selge kavitatsioon, pärast mitmete surmaga lõppenud kopsuverejooksu juhtude ilmnemist, mis on bevatsizumab-ravi teadaolev riskifaktor.

Andmete puudumise tõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist iga patsiendi puhul.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga EGFR+ NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud erlotiniibi+bevatsizumabi kasutamise ajal

Uuringus IMpower150 puuduvad andmed atesolizumabi efektiivsuse kohta kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga EGFR+ patsientidel, kelle haigus on eelnevalt progresseerunud erlotiniibi+bevatsizumabi kasutamise ajal.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabiga HCC korral

Väga vähe andmeid on saadud atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravitud HCC-ga patsientide kohta, kellel on Child-Pugh' B maksahaigus, ning hetkel ei ole andmeid HCC-ga patsientide kohta, kellel on Child-Pugh' C maksahaigus.

Bevatsizumabiga ravi saavatel patsientidel on suurenenud risk verejooksu tekkeks ning atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravitud HCC-ga patsientidel on teatatud raske seedetrakti verejooksu juhtudest, sealhulgas surmlõppest. HCC-ga patsiendid peavad enne atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravi alustamist läbima söögitoru veenilaiendite skriiningu ja järgneva ravi vastavalt kliinilisele ravipraktikale. Ravi bevatsizumabiga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kellel tekib kombinatsioonravi kasutamisel 3. või 4. astme verejooks. Palun vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõte.

Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi ajal võib tekkida melliitdiabeet. Arstid peavad kontrollima vere glükoosisisaldust enne atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt kliinilisele vajadusele.

Atesolizumabi kasutamine monoterapiana metastaatilise NSCLC esmavaliku raviks

Enne esmavaliku ravi alustamist monoterapiana NSCLC-ga patsientidel peavad arstid arvestama atesolizumabi toime hilisema algusega. Atesolizumabi kasutamisel täheldati 2,5 kuu jooksul pärast randomiseerimist suuremat surmade arvu kui kemoterapia puhul, millele järgnes atesolizumabi pikaajaline kasu elulemusele. Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei õnnestunud kindlaks teha (vt lõik 5.1).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: anamneesis autoimmuunhaigus, anamneesis pneumoniit, aktiivsed ajumetastaasid, HIV, B- või C-hepatiit (ilma HCC-ta patsientidel),

oluline kardiovaskulaarne haigus ning ebapiisav hematoloogiline ja märklaudorgani funktsioon. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, samuti patsiendid, kellele oli 2 nädala jooksul enne uuringuravi alustamist manustatud ravieesmärgil suukaudseid või intravenoosseid antibiootikume.

Patsiendi kaart

Raviarst peab patsiendiga arutama Tecentriq' u raviga seotud riske. Patsiendile antakse patsiendi kaart, mida tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atesolizumabiga ei ole nõuetekohaseid farmakokineetiliste koostoimete uuringuid läbi viidud. Kuna atesolizumab elimineeritakse vereringest katabolismi teel, ei ole metaboolseid koostoimeid oodata.

Enne atesolizumabiga ravi alustamist tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad mõjutada atesolizumabi farmakodünaamilist toimet ja efektiivsust. Kuid süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib kasutada immuunvahendatud kõrvaltoimete raviks pärast atesolizumab-ravi alustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid atesolizumab-ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Atesolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole arengu- ega reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine hiire tiinuse mudelites võib viia areneva loote immuunvahendatud äratõukeni, mis lõpeb loote surmaga (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad ravimi toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et atesolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sh abortide või surnultsündide esinemissageduse suurenemist.

Inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri ja atesolizumab on IgG1; seetõttu võib atesolizumab üle kanduda emalt lootele.

Atesolizumabi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi atesolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas atesolizumab eritub rinnapiima. Atesolizumab on monoklonaalne antiikeha, mille puhul on oodata sisaldust ternespiimas ja järgnevat väikest sisaldust rinnapiimas. Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq' uga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Atesolizumabi võimaliku toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud, kuid 26-nädalase korduvtoksilisuse uuringu põhjal oli atesolizumabil toime menstruaaltsükklitele hinnanguliste AUC väärtuste juures, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad väärtustest, mis saavutatakse soovitatava annuse kasutamisel, ning see toime oli pöörduv (vt lõik 5.3). Puudus mõju meeste reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Väsimusega patsientidel on soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Atesolizumabi ohutus monoterapiiana põhineb 4739-lt patsiendilt erinevate kasvajatüüpide puhul saadud koondandmetel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 10%) olid väsimus (29,9%), söögiisu vähenemine (20,0%), lööve (20,0%), iiveldus (19,4%), kõhulahtisus (18,4%), püreeksia (18,3%), kõha (18,1%), liigesevalu (16,6%), hingeldus (16,4%), sügelus (13,7%), asteenia (12,9%), seljavalu (12,5%), oksendamine (11,9%), kuseteede infektsioon (11,1%) ja peavalu (10,5%).

Atesolizumabi ohutust kombinatsioonis teiste ravimitega on hinnatud 4535-l patsiendil erinevate kasvajatüüpide puhul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid aneemia (36,8%), neutropeenia (36,6%), iiveldus (35,5%), väsimus (33,1%), alopeetsia (28,1%), lööve (27,8%), kõhulahtisus (27,6%), trombotsütopeenia (27,1%), kõhukinnisus (25,8%), söögiisu vähenemine (24,7%) ja perifeerne neuropaatia (24,4%).

Atesolizumabi kasutamine NSCLC adjuvantravina

Atesolizumabi ohutusprofiil adjuvantravina mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientide populatsioonis (IMpower010) oli üldiselt kooskõlas üldises monoterapiia koondpopulatsioonis täheldatud ohutusprofiiliga kauglearenenud haiguse korral. Siiski oli uuringus IMpower010 immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus atesolizumabi rühmas 51,7%, võrreldes 38,4%-ga monoterapiia koondpopulatsioonis kauglearenenud haiguse korral. Uusi immuunvahendatud kõrvaltoimeid adjuvantravi korral ei tuvastatud.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga

NSCLC esmavaliku ravi uuringus (IMpower150) täheldati kõrvaltoimete üldist suuremat esinemissagedust neljast ravimist (atesolizumab, bevatsizumab, paklitakseel ja karboplatiin) koosneva raviskeemi kasutamisel võrreldes atesolizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga, sh 3. ja 4. raskusastme juhud (63,6% vs. 57,5%), 5. raskusastme juhud (6,1% vs. 2,5%), atesolizumabiga seoses erilist huvi pakkuvad kõrvaltoimed (52,4% vs. 48,0%), samuti mis tahes uuringuravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (33,8% vs. 13,3%). Iiveldus, kõhulahtisus, stomatiit, väsimus, palavik, limaskestapõletik, söögiisu vähenemine, kaalulangus, hüpertensioon ja proteiinuuria olid kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini ($\geq 5\%$ erinevus) patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga. Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini atesolizumabi, bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiini rühmas, olid ninaverejooks, verikõha, tserebrovaskulaarne sündmus, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud.

Lisateave tõsiste kõrvaltoimete kohta on toodud lõigus 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on atesolizumabi manustamisel monoterapiiana ja osana kombinatsioonravist täheldatud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Atesolizumabi või keemiaravimite eraldi kasutamisel teadaolevalt esinevad kõrvaltoimed võivad ilmned ka nende ravimite kombineeritud kasutamisel, isegi kui neid kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni

< 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3: Atesolizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte

Atesolizumabi monoterapia		Atesolizumab osana kombinatsioonravist
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	kuseteede infektsioon ^a	kopsuinfektsioon ^b
Sage		sepsis ^{aj}
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage		aneemia, trombotsütopeenia ^d , neutropeenia ^c , leukopeenia ^f
Sage	trombotsütopeenia ^d	lümfopeenia ^g
Harv	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
Immuunsüsteemi häired		
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon ^h	infusiooniga seotud reaktsioon ^h
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage		hüpotüreos ⁱ
Sage	hüpotüreos ⁱ , hüpertüreos ^j	hüpertüreos ^j
Aeg-ajalt	melliitdiabeet ^k , neerupealiste puudulikkus ^l	
Harv	hüpofüsiit ^m	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüpokaleemia ^{ae} , hüponatreemia ^{af} , hüperglükeemia	hüpokaleemia ^{ae} , hüponatreemia ^{af} , hüpomagneseemia ⁿ
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia ^o , peavalu
Sage		sünkoop, pearinglus
Aeg-ajalt	Guillaini-Barré sündroom ^p , meningoentsefaliit ^q	
Harv	müasteeniline sündroom ^r , näonärvihalvatus, müeliit	näonärvihalvatus
Silma kahjustused		
Harv	uveiit	
Südame häired		
Sage	perikardi häired ^{ao}	

Ateolizumabi monoteeraapia		Ateolizumab osana kombinatsioonravist
Aeg-ajalt		perikardi häired ^{ao}
	Harv müokardiit ^s	
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		hüpertensioon ^{ai}
Sage	hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	hingeldus, köha	hingeldus, köha, nasofarüingii ^{am}
Sage	pneumoniit ^t , hüpoksia ^{ag} , nasofarüingii ^{am}	düsfoonia
Seedetrakti häired		
Väga sage	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ^u	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ^u , kõhukinnisus
Sage	koliit ^v , kõhuvalu, düsfaagia, orofarüngeaalne valu ^w , suukuivus	stomatiit, düsgeusia
Aeg-ajalt	pankreatiit ^x	
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ^y	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ^z , sügelus	lööve ^z , sügelus, alopeetsia ^{ah}
Sage	naha kuivus	
Aeg-ajalt	rasked nahareaktsioonid ^{ak} , psoriaas ^{an}	rasked nahareaktsioonid ^{ak} , psoriaas ^{an}
Harv	pemfigoid	pemfigoid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	liigesevalu, seljavalu	liigesevalu, lihaste ja luustiku valu ^{aa} , seljavalu
Sage	lihaste ja luustiku valu ^{aa}	
Aeg-ajalt	müosiit ^{ab}	

Ateolizumabi monoterapia		Ateolizumab osana kombinatsioonravist
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine ^c	proteinuuria ^{ac} , vere kreatiniinisalduse suurenemine ^c
Aeg-ajalt	nefriit ^{ad}	
Teadmata	mittenakkuslik tsüstiit ^{al}	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	palavik, väsimus, asteenia	palavik, väsimus, asteenia, perifeersed tursed
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad	
Uuringud		
Sage		alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres

^a Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kuseteede infektsioon, tsüstiit, põelonefriit, *Escherichia* kuseteede infektsioon, bakteriaalne kuseteede infektsioon, neerupõletik, äge põelonefriit, krooniline põelonefriit, põeliit, neeruabstsess, streptokokiline kuseteede infektsioon, uretriit, kuseteede seeninfektsioon, pseudomonase põhjustatud kuseteede infektsioon.

^b Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kopsupõletik, bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, infektsioosne pleuraefusioon, trahheobronhiit, atüüpiline pneumoonia, kopsuabstsess, kroonilise obstruktiivse hingamisteede haiguse infektsioosne ägenemine, parakantseroosne pneumoonia, püopneumotooraks, pleura infektsioon, protseduurijärgne pneumoonia.

^c Hõlmab vere kreatiniinisalduse suurenemise, hüperkreatinineemia teateid.

^d Hõlmab trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemise teateid.

^e Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine, febrilne neutropeenia, neutropeeniline sepsis, granulotsütopeenia.

^f Hõlmab valgevereliblede arvu vähenemise, leukopeenia teateid.

^g Hõlmab lümfopeenia, lümfotsüütide arvu vähenemise teateid.

^h Hõlmab infusiooniga seotud reaktsiooni, tsütokiini vabanemise sündroomi, ülitundlikkuse ja anafülaksia teateid.

ⁱ Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: positiivne kilpnäärme vastaste antikehade leid, autoimmuunne hüpotüreos, autoimmuunne türeoidiit, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse kõrvalekalded veres, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, eutüroidhaiguse sündroom, struuma, hüpotüreos, immuunvahendatud hüpotüreos, müksödeem, müksödeemiline kooma, primaarne hüpotüreos, kilpnäärme häire, kilpnäärmehormoonide sisalduse vähenemine, kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides, türeoidiit, äge türeoidiit, türoksiini sisalduse vähenemine, vaba türoksiini sisalduse vähenemine, vaba türoksiini sisalduse suurenemine, türoksiini sisalduse suurenemine, trijoodtüroniini sisalduse vähenemine, vaba trijoodtüroniini sisalduse kõrvalekalded, vaba trijoodtüroniini sisalduse vähenemine, vaba trijoodtüroniini sisalduse suurenemine, latentne türeoidiit, krooniline türeoidiit.

^j Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpertüreos, Basedowi tõbi, endokriinne oftalmopaatia, eksoftalm.

^k Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: melliitdiabeet, 1. tüüpi melliitdiabeet, diabeetiline ketoatsidoos, ketoatsidoos.

^l Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: neerupealiste puudulikkus, kortikotropiini sisalduse vähenemine veres, glükokortikoidide defitsiit, primaarne neerupealiste puudulikkus, sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus.

^m Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpofüsiit, kehatemperatuuri regulatsiooni häire.

ⁿ Hõlmab hüpomagneesemia, vere magneesiumisisalduse vähenemise teateid.

^o Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: perifeerne neuropaatia, autoimmuunne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia, vöötohatis, perifeerne motoorne neuropaatia, neuralgiline amüotroofia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, toksiline neuropaatia, aksonaalne neuropaatia, lumbosakraalne pleksopaatia, neuropaatiline artropaatia, perifeerse närvisüsteemi infektsioon, neuriit, immuunvahendatud neuropaatia.

^p Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: Guillaini-Barré sündroom, demüeliniseeriv polüneuropaatia.

^q Hõlmab entsefaliidi, autoimmuunse entsefaliidi, meningiidi, fotofoobia teateid.

^r Hõlmab *myasthenia gravis*'e teateid.

^s Hõlmab müokardiidi, autoimmuunse müokardiidi ja immuunvahendatud müokardiidi teateid.

^t Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: pneumoniit, kopsu infiltratsioon, bronhioliit, immuunvahendatud pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, alveoliit, kopsuvarjustus, kopsukahjustus, kiirituspneumoniit.

^u Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kõhulahtisus, roojapakitsus, sage roojamine, hemorraagiline kõhulahtisus, seedetrakti hüperperistaltika.

^v Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: koliit, autoimmuunne koliit, isheemiline koliit, mikroskoopiline koliit, haavandiline koliit, diversioonkoliit, immuunvahendatud enterokoliit.

^w Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: orofarüngeaalne valu, orofarüngeaalne ebamugavustunne, kurguärritus.

^x Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: autoimmuunne pankreatiit, pankreatiit, äge pankreatiit, lipaasisalduse suurenemine, amülaasisalduse suurenemine.

^y Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: astsiit, autoimmuunne hepatiit, hepatotsellulaarne vigastus, hepatiit, äge hepatiit, toksiline hepatiit, hepatotoksilisus, maksahaigus, ravimi poolt indutseeritud maksakahjustus, maksapuudulikkus, maksa steatoos, maksalesioonid, söögitoru vaariksise verejooks, söögitoru veenilaiendid.

^z Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: akne, pustuloosne akne, vill, verivill, dermatiit, akneformne dermatiit, allergiline dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, ravimlööve, ekseem, infitseerunud ekseem, erüteem, silmalau erüteem, silmalau lööve, fikseerunud lööve, follikuliit, furunkul, käte dermatiit, huulevill, suuõõne verivill, palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom, pemfigoid, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, papuloskvamosne lööve, sügelev lööve, pustuloosne lööve, vesikulaarne lööve, skrootumi dermatiit, seborroiline dermatiit, naha eksfoliatsioon, nahakahjustus, nahahaavand.

^{aa} Hõlmab lihas-skeleti valu, müalgia, luuvalu teateid.

^{ab} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: müosiit, rabdomüolüüs, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, lihase abstsess, müoglobiini esinemine uriinis.

^{ac} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: proteiinuuria, valgu leid uriinis, hemoglobiinuuria, kõrvalekalded uriini analüüsitulemustest, nefrootiline sündroom, albumiinuuria.

^{ad} Hõlmab teateid nefriidi, autoimmuunse nefriidi, Henoch-Schönleini purpuriga kaasneva nefriidi, paraneoplastilise glomerulonefriidi, tubulointerstitsiaalse nefriidi tekkest.

^{ae} Hõlmab teateid hüpokaleemia, vere kaaliumisisalduse vähenemise tekkest.

^{af} Hõlmab teateid hüponatreemia, vere naatriumisisalduse vähenemise tekkest.

^{ag} Hõlmab teateid hüpoksia, hapnikusaturatsiooni vähenemise, pO₂ vähenemise tekkest.

^{ah} Hõlmab teateid alopeetsia, madaroosi, areaatse alopeetsia, täieliku alopeetsia, hüpotrihhoosi tekkest.

^{ai} Hõlmab teateid hüpertensiooni, vererõhu tõusu, hüpertensiivse kriisi, süstoolse vererõhu tõusu, diastoolse hüpertensiooni, ebapiisavalt kontrollitud vererõhu, hüpertensiivse retinopaatia, hüpertensiivse nefropaatia, essentsiaalse hüpertensiooni, ortostaatilise hüpertensiooni tekkest.

^{aj} Hõlmab teateid sepsise, septilise šoki, urosepsise, neutropeenilise sepsise, pulmonaalse sepsise, bakteriaalse sepsise, *Klebsiella* sepsise, abdominaalse sepsise, *Candida* sepsise, *Escherichia* sepsise, pseudomonase sepsise, stafülokokk-sepsise tekkest.

^{ak} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne lööve, multiformne erüteem, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, toksiline nahalööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha vaskuliit.

^{al} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: mittenakkuslik tsüstiit ja immuunvahendatud tsüstiit.

^{am} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüngiit, ninakinnisus ja vesine nohu.

^{an} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: psoriaas, psoriasiformne dermatiit, tilkpsoriaas.

^{ao} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: perikardiit, perikardi efusioon, südametamponaad ja konstriktiivne perikardiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt on toodud teave kliinilistes uuringutes atesolizumabi monoterapiat kasutamisel esinenud oluliste kõrvaltoimete kohta (vt lõik 5.1). Teave oluliste kõrvaltoimete kohta atesolizumabi kasutamisel osana kombinatsioonravist on toodud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes atesolizumabi monoterapiaga. Nende kõrvaltoimete puhul ettenähtud tegutsemisjuhiseid on kirjeldatud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

Pneumoniit tekkis 2,9%-l (138/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 138 patsiendi hulgas täheldati kahte surmajuhtu. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,0 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 29,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1,8 kuud (vahemik: 1 päev kuni 27,8+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 32 patsienti (0,7%). Pneumoniidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 1,7%-l (80/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud hepatiit

Hepatiit tekkis 1,7%-l (81/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 81 patsiendi seas esines kaks surmajuhtumit. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 18,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 1 päev kuni 32,4+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 16 patsienti (0,3%). Hepatiidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,6%-l (27/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud koliit

Koliit tekkis 1,2%-l (59/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,9 kuud (vahemik: 15 päeva kuni 17,2 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 50,2+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Koliidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 22 patsienti (0,5%). Koliidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,6%-l (27/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Kilpnäärmehäired

Hüpotüreos tekkis 8,4%-l (400/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,2 kuud (vahemik: 1 päev kuni 34,5 kuud). Hüpotüreos tekkis 17,4%-l (86/495) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat NSCLC adjuvantravina. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,0 kuud (vahemik: 22 päeva kuni 11,8 kuud).

Hüpertüreos tekkis 2,4%-l (114/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 2,76 kuud (vahemik: 1 päev kuni 24,3 kuud). Hüpertüreos tekkis 6,5%-l (32/495) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat NSCLC adjuvantravina. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 2,8 kuud (vahemik: 1 päev kuni 9,9 kuud).

Neerupealiste puudulikkus

Neerupealiste puudulikkus tekkis 0,5%-l (23/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 6,3 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 21,4 kuud). Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 5 patsienti (0,1%). Neerupealiste puudulikkuse tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,4%-l (19/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Hüpfüsiit

Hüpfüsiit tekkis 0,1%-l (5/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 6,9 kuud (vahemik: 24 päeva kuni 13,7 kuud). Neli (< 0,1%) patsienti vajas ravi kortikosteroididega ja ravi atesolizumabiga lõpetas üks (< 0,1%) patsient.

Hüpfüsiit tekkis 0,8%-l (3/393) patsientidest, kes said atesolizumabi koos bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 7,7 kuud (vahemik: 5,0...8,8 kuud). Kaks patsienti vajasis ravi kortikosteroididega.

Hüpfüsiit tekkis 0,4%-l (2/473) patsientidest, kes said atesolizumabi koos nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,2 kuud (vahemik: 5,1...5,3 kuud). Mõlemad patsiendid vajasisid ravi kortikosteroididega.

Melliitdiabeet

Melliitdiabeet tekkis 0,5%-l (26/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,4 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 29,0 kuud). Melliitdiabeedi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga < 0,1% (3/4739) patsientidest.

Melliitdiabeet tekkis 2,0%-l (10/493) HCC-ga patsientidest, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabiga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,4 kuud (vahemik: 1,2 kuud kuni 8,3 kuud). Melliitdiabeedi tõttu ei olnud vaja ravi atesolizumabiga lõpetada.

Immuunvahendatud meningoentsefaliit

Meningoentsefaliit tekkis 0,5%-l (22/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 16 päeva (vahemik: 1 päev kuni 12,5 kuud). Kestuse mediaan oli 24 päeva (vahemik: 6 päeva kuni 14,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust).

Meningoentsefaliidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,3%-l (12/4739) atesolizumabi saanud patsientidest ja kaheksa patsienti (0,2%) lõpetasid ravi atesolizumabiga.

Immuunvahendatud neuropaatiad

Guillaini-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia

Guillaini-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia tekkisid 0,1%-l (6/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 18 päeva kuni 8,1 kuud). Kestuse mediaan oli 8,0 kuud (vahemik: 18 päeva kuni 24,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Guillaini-Barré sündroomi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 1 patsient (< 0,1%). Guillaini-Barré sündroomi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada < 0,1%-l (3/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud näonärvihalvatus

Näonärvihalvatus tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aeg oli 29 päeva. Kestus oli 1,1 kuud. Kõrvaltoime tõttu ei olnud vaja kortikosteroide kasutada ega ravi atesolizumabiga lõpetada.

Immuunvahendatud müeliit

Müeliit tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aeg oli 3 päeva. Kõrvaltoime tõttu oli vaja kasutada kortikosteroide, kuid ravi atesolizumabiga ei olnud vaja lõpetada.

Müasteeniline sündroom

Myasthenia gravis tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud ajavahemik oli 1,2 kuud.

Immuunvahendatud pankreatiit

Pankreatiit, sealhulgas amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine tekkis 0,8%-l (37/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik: 1 päev kuni 24,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1 kuu (vahemik: 3 päeva kuni 40,4+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pankreatiidi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 3 (< 0,1%) patsienti. Pankreatiidi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 0,1%-l (7/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud müokardiit

Müokardiit tekkis < 0,1%-l (4/4739) patsientidest, kes said atesolizumabiga monoterapiat. NSCLC adjuvantravi korral esines 4 patsiendi seas üks surmajuhtum. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,4 kuud (vahemik: 1,5 kuni 4,9 kuud). Kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik: 12 päeva kuni 2,8 kuud). Müokardiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 3 patsienti (< 0,1%). Kortikosteroidide vajas kaks patsienti (< 0,1%).

Immuunvahendatud nefriit

Nefriit tekkis 0,2%-l (11/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,1 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 17,5 kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 5 patsienti (0,1%). Kortikosteroidide oli vaja kasutada viiel patsiendil (0,1%).

Immuunvahendatud müosiit

Müosiit tekkis 0,5%-l (25/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,5 kuud (vahemik: 12 päeva kuni 11,5 kuud). Kestuse mediaan oli 3,2 kuud (vahemik: 9 päeva kuni 51,1+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Müosiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 6 patsienti (0,1%). Kortikosteroidide vajas seitse patsienti (0,1%).

Rasked immuunvahendatud nahareaktsioonid

Rasked nahareaktsioonid (SCAR-id) tekkisid 0,6%-l (30/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 30 patsiendist ühel esines surmaga lõppenud reaktsioon. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,8 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 15,5 kuud). Kestuse mediaan oli 2,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 37,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). SCAR-ide tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 3 patsienti (< 0,1%). SCAR-ide tõttu vajas ravi süsteemsete kortikosteroididega 0,2% (9/4739) atesolizumabi monoterapiat saavatest patsientidest.

Immuunvahendatud perikardi häired

Perikardi häireid esines 1,0%-l (48/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest. Avaldumisaja mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 17,5 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 51,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Perikardi häirete tõttu katkestati ravi Tecentriq'uga 3 (< 0,1%) patsiendil. Perikardi häireid, mille tõttu oli vaja kasutada kortikosteroidide, esines 0,1%-l (7/4739) patsientidest.

Immunogeensus

Arvukate II ja III faasi uuringute lõikes tekkisid ravist tingitud ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADAd) 13,1...54,1%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekkisid ravist tingitud ADAd, oli üldjuhul uuringueelselt kehvem tervis ja raskemad haigustunnused. Selline uuringueelse üldseisundi ja

haigustunnuste tasakaalustamatus võib takistada farmakokineetilise (FK), efektiivsuse ja ohutuse analüüside tõlgendamist. Et hinnata ADAde mõju efektiivsusele, viidi läbi eksperimentaalanalüüsid, milles korrigeeriti uuringueelse üldseisundi ja haigustunnuste tasakaalustamatus. Need analüüsid ei välistanud võimalikku vähenenud efektiivsuskasu patsientidel, kellel tekkisid ADA-d, võrreldes patsientidega, kellel ADA-d ei tekkinud. Aja mediaan ADAde tekkeni jäi vahemikku 3 nädalat kuni 5 nädalat.

Atesolizumabi monoterapiat (N=3460) ja kombinatsioonravi (N=2285) saanud patsientide koondandmebaasi lõikes täheldati vastavalt järgmisi kõrvaltoimete esinemissagedusi ADA-positiivsete populatsioonis võrreldes ADA-negatiivsete populatsiooniga: 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed 46,2% vs. 39,4%, tõsised kõrvaltoimed 39,6% vs. 33,3%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed 8,5% vs. 7,8% (monoterapia); 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed 63,9% vs. 60,9%, tõsised kõrvaltoimed 43,9% vs. 35,6%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed 22,8% vs. 18,4% (kombinatsioonravi). Siiski ei saa olemasolevate andmete alusel teha kindlaid järeldusi võimaliku kõrvaltoimete mustri kohta.

Lapsed

Atesolizumabi ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. 69 lapse (vanuses < 18 aastat) osalusega kliinilises uuringus uusi ohutussignaale ei täheldatud ning ravimi ohutusprofiil oli võrreldav täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad

65-aastaste ja vanemate ning nooremate atesolizumabi monoterapiat saanud patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuse osas. Uuringus IMpower150 oli vanus ≥ 65 aastat seotud suurema riskiga kõrvaltoimete tekkeks patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabi, karboplatiini ja paklitakseliga.

Uuringutest IMpower150, IMpower133 ja IMpower110 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta saadud andmeid on järelduste tegemiseks liiga piiratud hulgal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atesolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolega jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, Pd-1/pdl-1 (programmeeritud rakusurma valk 1/surmaligand 1) inhibiitorid. ATC-kood: L01FF05.

Toimemehhanism

Programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) võib olla ekspresseeritud kasvajakududel ja/või kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel ning see võib soodustada kasvajakasvataja immuunvastuse

inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas. PD-L1 seundumine T-rakkudel ja antigeeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist.

Atesolizumab on Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalne anti-keha, mis seondub otseselt PD-L1-ga, blokeerides selle interakteerumist PD-1 ja B7.1 retseptoritega. Selle tulemusel lõppeb PD-L1/PD-1 vahendatud immuunvastuse inhibeerimine, sh reaktiveerub kasvavastane immuunvastus, kutsumata esile antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust. Atesolizumab ei mõjuta PD-L2/PD-1 interaktsioone, lubades PD-L2/PD-1 vahetatud inhibeerivatel signaalidel püsida.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uroteliaalne kartsinoom

IMvigor211 (GO29294): randomiseeritud uuring lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring (IMvigor211) viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes keemiaraviga (uuri- ja valikul vinfluniin, dotsetakseel või paklitakseel) lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosuppressante. Kasvaja hindamised tehti iga 9 nädala järel esimese 54 nädala jooksul ja seejärel iga 12 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alarühmade määramiseks järgnevalt kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasati kokku 931 patsienti. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi. Prognostilisteks riskifaktoriteks olid eelmisest keemiaravist kulunud aeg < 3 kuud, ECOG sooritusvõime skoor > 0 ja hemoglobiinisaldus < 10 g/dl.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vinfluniini manustati annuses 320 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Paklitakseeli manustati annuses 175 mg/m² intravenoosse infusiooni teel 3 tunni jooksul iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,8 kuud atesolizumabi rühmas, 2,1 kuud vinfluniini ja paklitakseeli rühmades ning 1,6 kuud dotsetakseeli rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik: 31...88) ja 77,1% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (72,1%), 53,9% keemiaravi rühma patsientidest said vinfluniini, 71,4%-l patsientidest oli vähemalt üks halb prognostiline riskifaktor ja 28,8%-l esinesid ravieelselt maksametastaasid. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (45,6%) või 1 (54,4%). Kusepõis oli esmane kasvajapaige 71,1%-l patsientidest ning 25,4%-l patsientidest oli ülemiste kuseteede UC. 24,2% patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platinapreparaati sisaldavat adjuvant- või neoadjuvantravi ja kelle haigus oli progresseerunud 12 kuu jooksul.

Uuringu IMvigor211 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja on üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad, mida hindas uurija RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1 alusel, on objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR). Võrdlusi OS-i suhtes ravirühma ja kontrollrühma vahel IC2/3, IC1/2/3 ja ITT (*intention-to-treat*, st kõik osalejad) populatsioonides testiti hierarhilist fikseeritud järjestusega protseduuri kasutades, mis põhines stratifitseeritud logaritmilise astaktesti 5% kahepoolisel nivool järgmiselt: 1. etapp) IC2/3 populatsioon; 2. etapp) IC1/2/3 populatsioon; 3. etapp) kõiki osalejaid hõlmav populatsioon. OS-i tulemusi teise ja kolmanda etapi kohta sai vormikohaselt statistilise olulisuse suhtes testida ainult juhul, kui eelneva etapi tulemus oli statistiliselt oluline.

Elulemuse järelkontrolli mediaan on 17 kuud. Uuringu IMvigor211 esmane analüüs ei saavutanud esmast OS-i tulemusnäitajat. Atesolizumabi puhul ei demonstreeritud statistiliselt olulist elulemuse kasu võrreldes keemiaraviga eelnevalt ravitud, lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel. Vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimise järjekorrale testiti esimesena IC2/3 populatsiooni OS-i riskitiheduste suhtega (HR) 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; OS mediaan oli vastavalt 11,1 vs. 10,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja kemoterapia puhul). Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus oli 0,41 ja seetõttu loetakse antud populatsioonis saadud tulemused statistiliselt mitteolulisteks. Selle tulemusena ei teostatud OS-i kohta statistilise olulisuse vormikohaseid teste IC1/2/3 või kõigi osalejate populatsioonis ning nende analüüside tulemused loetakse uurimuslikeks. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte põhilistest tulemustest kõigi osalejate populatsioonis. OS-i Kaplani-Meieri kõverad kõigi osalejate populatsioonis on esitatud joonisel 1.

ITT populatsioonis viidi läbi uuriv ajakohastatud elulemuse analüüs, kus elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli 34 kuud. OS-i mediaan oli atesolizumabi rühmas 8,6 kuud (95% CI: 7,8; 9,6) ja kemoterapia rühmas 8,0 kuud (95% CI: 7,2; 8,6); riskitiheduste suhe oli 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). Sarnaselt 12 kuu OS-i määrade esimeses analüüsis ilmnenuid tendentsile täheldati ITT populatsiooni atesolizumabi rühmas arviliselt suuremat 24 kuu ja 30 kuu OS-i määra kui kemoterapia rühmas. 24. kuul elusolevate patsientide protsent (KM hinnang) oli kemoterapia rühmas 12,7% ja atesolizumabi rühmas 22,5%; 30. kuul oli elulemus (KM hinnang) kemoterapia rühmas 9,8% ja atesolizumabi rühmas 18,1%.

Tabel 4: Uuringu IMvigor211 efektiivsusandmete kokkuvõte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab n = 467	Keemiaravi n = 464
<i>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</i>		
<i>Üldine elulemus *</i>		
Surmade arv (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifitseeritud [†] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12 kuu OS (%)**	39,2%	32,4%
<i>Teised ja uurivad tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)</i>		
Juhtumite arv (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Täielike ravivastuste arv (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Stabiilne haigus	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 62	n = 62
Mediaan kuudes ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltreerivad immuunrakud; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

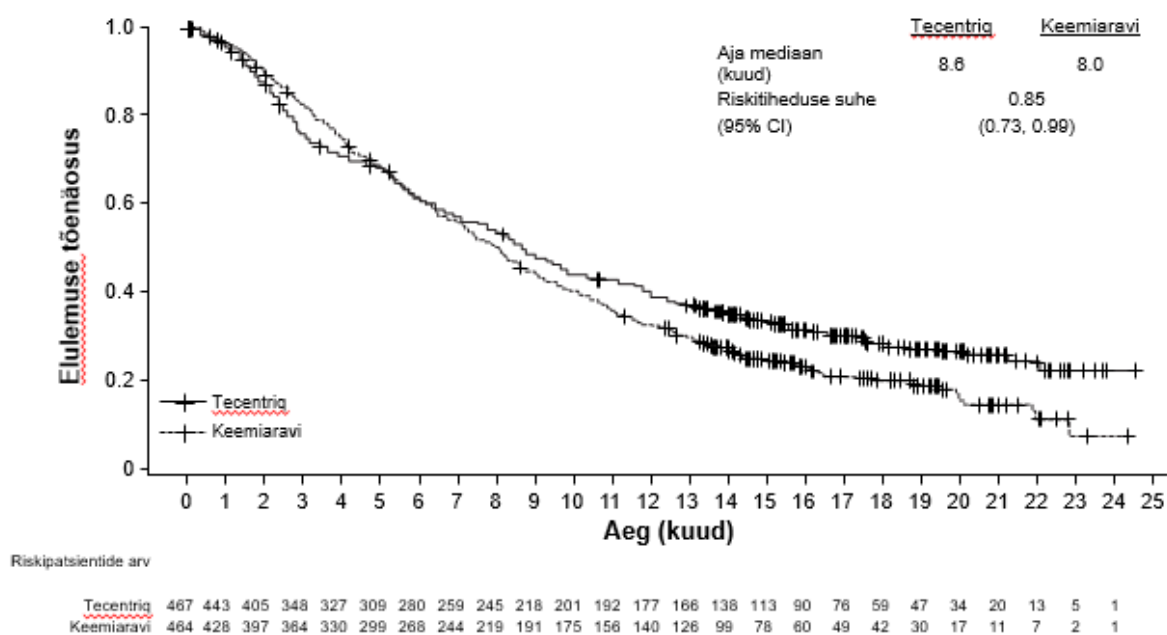
* OS-i analüüs kõigi osalejate populatsioonis viidi läbi stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal ning tulemused on esitatud ainult kirjeldavatel eesmärkidel (p = 0,0378); vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi hierarhiale ei saa OS-i analüüsi p-väärtust kõigi osalejate populatsioonis pidada statistiliselt oluliseks.

† Stratifitseeritud keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), staatuse järgi IC-del (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi.

** Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul.

*** Ravivastused püsisid 63%-l ravile reageerinutest atesolizumabi rühmas ja 21%-l ravile reageerinutest keemiaravi rühmas.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): ühe uuringuharuga uuring eelnevalt ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, ja eelnevalt keemiaravi saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline kahe kohordi ja ühe uuringuharuga kliiniline uuring IMvigor210 viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga (nimetatakse ka uroteliaalseks põievähiks) patsientidel.

Uuringusse kaasati kokku 438 patsienti ja uuringus oli kaks patsientide kohorti. Kohorti 1 kuulusid eelnevalt ravimata lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsiendid, kellele tsisplatiini sisaldav kemoterapia oli sobimatu või kellel oli haigus progresseerunud vähemalt 12 kuud pärast ravi platiinipreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga. Kohorti 2 kuulusid patsiendid, kes said lokaalselt levinud või metastaatilise UC ravi vähemalt ühe platiinipreparaati sisaldava kemoterapia skeemiga või kellel tekkis haiguse progresseerumine 12-kuulise ravi jooksul platiinipreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga.

Kohordis 1 said 119 patsienti ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala jooksul kuni haiguse progresseerumiseni. Vanuse mediaan oli 73 aastat. Enamik patsiente olid mehed (81%) ja valge rassi esindajad (91%).

Kohorti 1 kuulus 45 patsienti (38%) ECOG sooritusvõime skooriga 0, 50 patsienti (42%) ECOG sooritusvõime skooriga 1 ja 24 patsienti (20%) ECOG sooritusvõime skooriga 2, 35 patsienti (29%) ilma Bajorini riskifaktorita (ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 ja vistseraalsed metastaasid), 66 patsienti (56%) ühe Bajorini riskifaktoriga ja 18 patsienti (15%) kahe Bajorini riskifaktoriga, 84 patsienti (71%) neerufunktsiooni langusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min) ning 25 maksametastaasidega patsienti (21%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kohordis 1 oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF) RECIST v1.1 alusel.

Esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide järelkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Ravi kestuse mediaan oli 15,0 nädalat ja elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli 8,5 kuud kõigil osalejatel. Näidati kliiniliselt olulisi IRF-i hinnatud objektiivse ravivastuse määrasid RECIST v1.1 alusel, kuid võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääruga 10% esmase tulemusnäitaja osas statistilist olulisust ei saavutatud. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ning 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) kõigil osalejatel. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel. Üldise elulemuse (OS) andmed ei olnud valmis (juhtumi/patsienti suhtarv ligikaudu 40%). OS-i mediaan kõigis patsientide alarühmades (PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ ja $\geq 1\%$) ja kõigil osalejatel oli 10,6 kuud.

Ajakohastatud analüüs viidi läbi elulemuse järelkontrolli mediaankestusega 17,2 kuud kohordis 1, mille kokkuvõtte on esitatud tabelis 5. DOR-i mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel.

Tabel 5: Uuringu IMvigor210 kohordist 1 saadud ajakohastatud efektiivsusandmete kokkuvõtte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ IC-des	PD-L1 ekspresioon $\geq 1\%$ IC-des	Kõik osalejad
ORR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ravile reageerinute arv (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Täielike ravivastuste arv (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Osaliste ravivastuste arv (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Juhtumiga patsiendid (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1 aasta OS-i määr (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltreerivad immuunrakud; IRF = sõltumatu hindamiskogu; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

Kohordis 1 oli lõppanalüüsi ajal patsientide elulemuse jälgimisaja mediaan 96,4 kuud. Patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$ (ravinäidustusega hõlmatud patsiendid) oli OS-i mediaan 12,3 kuud (95% CI: 6,0; 49,8).

Kohordis 2 olid esmased efektiivsuse liitulemusnäitajad kinnitatud ORR, mida hindas IRF RECIST v1.1 alusel ja uurija hinnatud ORR vastavalt modifitseeritud RECIST (mRECIST) kriteeriumidele. 310 patsienti said ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni. Kohordi 2 esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide

järekkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Uuring saavutas kohordis 2 esmased liitulemusnäitajad, demonstreerides statistiliselt olulisi objektiivse ravivastuse määrasid vastavalt IRF-i hinnangule (RECIST v1.1) ja uurija hinnangule (mRECIST) võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääraga 10%.

Analüüs viidi läbi ka elulemuse järekkontrolli mediaankestusega 21,1 kuud kohordis 2. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ja 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) kõigil osalejatel. Kinnitatud ORR uurija hinnatud mRECIST alusel oli 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ja 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) kõigil osalejatel. Täieliku ravivastuse määr IRF-RECIST v1.1 alusel kõigi osalejate populatsioonis oli 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). Kohordis 2 ei saavutatud DOR-i mediaani üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigi osalejate seas, kuid see saavutati patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $< 1\%$ (13,3 kuud; 95% CI 4,2; NE). OS-i määr kõigi osalejate seas oli 12. kuul 37%.

Kohordis 2 oli lõppanalüüsi ajal patsientide elulemuse jälgimisaja mediaan 46,2 kuud. OS-i mediaan oli patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$ 11,9 kuud (95% CI: 9,0; 22,8), patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ 9,0 kuud (95% CI: 7,1; 11,1) ja kõigil osalejatel 7,9 kuud (95% CI: 6,7; 9,3).

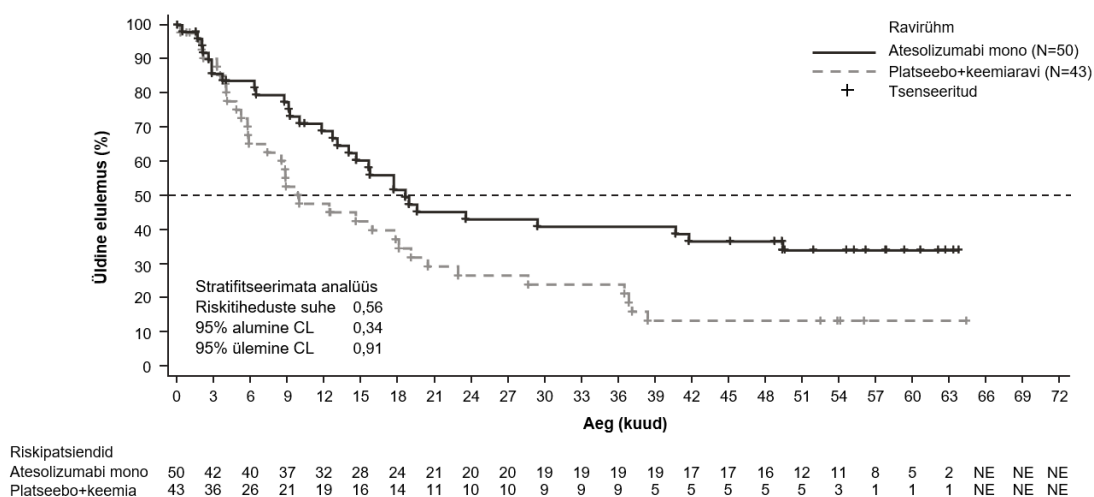
IMvigor130 (WO30070): III faasi uuring, milles kasutati atesolizumabi monoterapiiana ja kombinatsioonis platiinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt ravitud lokaalselt arenenud või metastaatilist uroteliaalset kartsinoomi.

III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga osaliselt pimendatud (ainult rühmad A ja C) uuring IMvigor130 viidi läbi hindamaks atesolizumabi + platiinapõhise kombineeritud keemiaravi (st kas tsisplatiin või karboplatiin koos gemtsitabiiniga) (rühm A) või atesolizumabi monoterapia (rühm B, avatud ravi rühm) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeb + platiinapõhise kombineeritud keemiaraviga (rühm C) lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kes ei olnud metastaatilise haiguse tõttu eelnevat süsteemset ravi saanud. Esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) rühmas A vs. rühmas C ning üldine elulemus (OS) rühmas A vs. rühmas C ja seejärel rühmas B vs. rühmas C, analüüsitud hierarhilisel viisil. Üldine elulemus ei olnud rühma A ja rühma C võrdluses statistiliselt oluline ning seetõttu ei saanud läbi viia edasist vormikohast testimist vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimise järjekorrale.

Sõltumatu Andmejärelvalvekomitee (*independent Data Monitoring Committee*, iDMC) soovitusel järgselt pärast elulemuse andmete esmast läbivaatamist atesolizumabi monoterapiaga raviga patsientide rühmas, kelle tuumoritel oli PD-L1 ekspresioon madal (vähem kui 5%-l immuunrakkudest tuvastati immunohistokeemilisel värvimisel PD-L1, kasutades VENTANA PD-L1 [SP142] analüüsi), peatati ravi vähenenud üldise elulemuse tulemusena antud alarühmas, mida täheldati plaanivälise varajase analüüsi põhjal, kuid see leidis aset pärast seda, kui suur enamus patsientidest oli juba uuringusse kaasatud.

719-st atesolizumabi monoterapiaga (n = 360) ja ainult keemiaravi (n = 359) rühma kaasatud patsiendist vastavalt 50-le ja 43-le patsiendile oli Galsky kriteeriumide alusel ravi tsisplatiiniga sobimatu ja nende kasvajatel oli kõrge PD-L1 ekspresioon ($\geq 5\%$ -l immuunrakkudest tuvastati immunohistokeemilisel värvimisel PD-L1, kasutades VENTANA PD-L1 [SP142] analüüsi). Selle patsientide alarühma uuriva analüüsi põhjal oli OS-i stratifitseerimata HR 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). OS-i mediaan atesolizumabi monoterapiaga rühmas oli 18,6 kuud (95% CI: 14,0; 49,4) ja ainult keemiaravi rühmas 10,0 kuud (95% CI: 7,4; 18,1) (vt joonis 2).

Joonis 2: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, kellele oli ravi tsisplatiiniga sobimatu ja kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon oli kõrge (rühm B vs. rühm C)



Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varajases staadiumis NSCLC adjuvantravi

IMpower010 (GO29527): randomiseeritud III faasi uuring resetteeritud NSCLC-ga patsientidel pärast tsisplatiinipõhist kemoteraapiat

Viidi läbi III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring GO29527 (IMpower010), et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust adjuvantravina IB (kasvajad ≥ 4 cm) kuni IIIA staadiumi NSCLC-ga patsientidel (UICC [Union for International Cancer Control] / AJCC [American Joint Committee on Cancer] staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel).

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiivide riskiga patsiente, kellele on ravi näidustatud, ning need vastavad II...IIIA staadiumiga patsiendipopulatsioonile staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel:

Kasvaja suurus ≥ 5 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millel on kas N1 või N2 staatus; või rindkerestruktuuridesse invaseerivad kasvajakud (vahetu sissekasv parietaalsesse pleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihase närvi, mediastiinumi pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini (bifurkatsiooni alune piirkond)); või kasvajakud, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvajakud, millega kaasuvad atelektaasid või obstruktiivne pneumoniit kogu kopsus; või kasvajakud, millel on eraldi sõlm(ed) samas sagaras või teises samapoolses sagaras esmase kasvajaga.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli N2 staatus ja kasvaja sissekasv mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini või kellel olid eraldi kasvajasõlmed teises samapoolses sagaras.

Kokku 1280-le uuringusse kaasatud patsiendile oli tehtud täielik kasvaja reseksioon ning nad olid sobivad saama kuni 4 tsükli tsisplatiinipõhist kemoteraapiat. Tsisplatiinipõhise kemoteraapia skeme on kirjeldatud tabelis 6.

Tabel 6: Adjuvantse kemoterapia skeemid (IMpower010)

Adjuvantne tsisplatiinipõhine kemoterapia: tsisplatiin 75 mg/m ² intravenoosselt iga 21-päevase tsükli 1. päeval koos ühega järgmistest raviskeemidest	Vinorelbiin 30 mg/m ² intravenoosselt, 1. ja 8. päeval
	Dotsetakseel 75 mg/m ² intravenoosselt, 1. päeval
	Gemtsitabiin 1250 mg/m ² intravenoosselt, 1. ja 8. päeval
	Pemetrekseed 500 mg/m ² intravenoosselt, 1. päeval (mittelamerakuline)

Pärast tsisplatiinipõhise kemoterapia lõppu (kuni neli tsükli) randomiseeriti kokku 1005 patsienti vahekorras 1:1 saama atesolizumabi (rühm A) või parimat toetusravi (*best supportive care*, BSC) (rühm B). Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg veeniinfusioonina iga 3 nädala järel 16 tsükli, välja arvatud juhul, kui tekkis haiguse retsidiiv või vastuvõetamatu toksilisus.

Randomiseerimine stratifitseeriti soo, haiguse staadiumi, histoloogia ja PD-L1 ekspressiooni järgi.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti randomiseerimisfaasi alguses ning iga 4 kuu järel esimese aasta jooksul pärast esimese tsükli 1. päeva, seejärel kuni viienda aastani iga 6 kuu järel ning pärast seda kord aastas.

ITT populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemik: 26...84) ja 67% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid euroopiidse rassi esindajad (73%) ja 24% olid asiaadid. Enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (78%) ning patsientide ECOG sooritusvõime algskoor oli 0 (55%) või 1 (44%). Kokku 12%-l patsientidest oli IB staadiumi, 47%-l II staadiumi ja 41%-l IIIA staadiumi haigus. Patsientide protsent, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$ ja $\geq 50\%$ TC rakkudel, oli VENTANA PD-L1 (SP263) analüüsi abil mõõdetuna vastavalt 55% ja 26%.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS). DFS-i määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise järgnevalt loetletud sündmuse tekke kuupäevani: esimene dokumenteeritud haiguse retsidiiv, uus primaarne NSCLC või mis tahes põhjusel surm, ükskõik mis saabus esimesena. Esmane efektiivsuse eesmärk oli hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 1\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis. Põhilised teised efektiivsuse eesmärgid olid hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis ja üldist elulemust (*overall survival*, OS) ITT populatsioonis.

DFS-i vaheanalüüsi ajal saavutas uuring esmase tulemusnäitaja. Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 32 kuud. Ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide (n = 209) analüüs näitas DFS-i kliiniliselt olulist paranemist atesolizumabi rühmas BSC rühmaga võrreldes (tabel 7). DFS-i vaheanalüüsi ajal ei olnud OS-i andmed veel valmis ning ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis teatatud suurem oli ligikaudu 16,3%. OS-i uuriv analüüs näitas tendentsi atesolizumabi kasuks BSC ees ning selles patsientide populatsioonis oli stratifitseeritud HR 0,39 (95% CI: 0,18; 0,82).

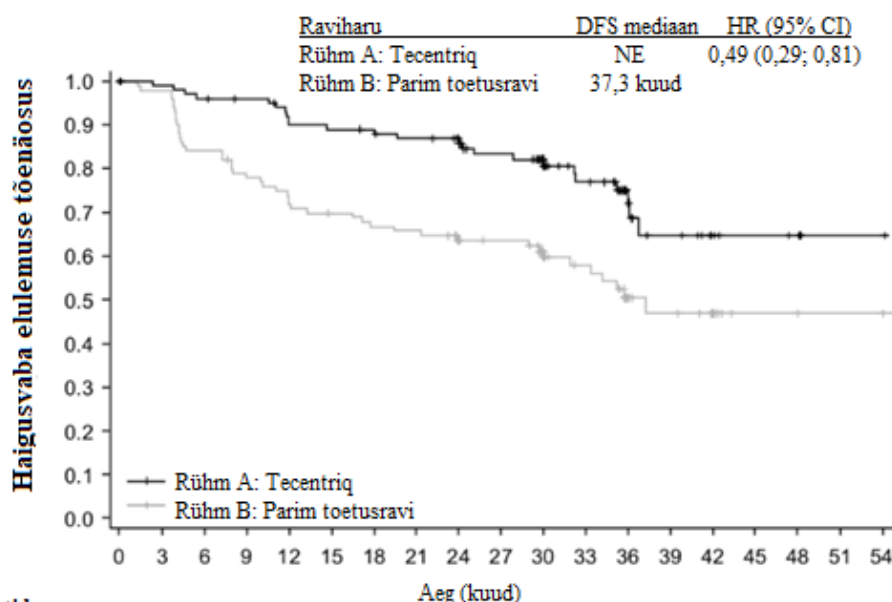
Tabelis 7 on toodud kokkuvõtte põhilistest efektiivsustulemustest ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis. Joonisel 3 on toodud DFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 7: Efektiivsuse kokkuvõte ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis (IMpower010)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab)	Rühm B (parim toetusravi)
<i>Uurija hinnatud DFS</i>	n = 106	n = 103
Juhtude arv (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
DFS-i kestuse mediaan (kuud)	NE	37,3
95% CI	NE; NE	30,1; NE
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,49 (0,29; 0,81)	
3 aasta DFS-i määr (%)	75,1	50,4

DFS = haigusvaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav

Joonis 3: Haigusvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis (IMpower010)



Riskiga patsientide arv

Rühm A: Tecentriq	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5	4	1	1
Rühm B: Parim toetusravi	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3	3	2	2

Atesolizumabi rühmas täheldatud DFS-i paranemist võrreldes BSC rühmaga näidati järjepidevalt enamikes eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis, sealhulgas nii mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel (stratifitseerimata HR 0,35, 95% CI: 0,18; 0,69; DFS-i mediaan NE vs. 35,7 kuud) kui ka lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (stratifitseerimata HR 0,60, 95% CI: 0,29; 1,26; DFS-i mediaan 36,7 vs. NE kuud).

IMpower150 (GO29436): randomiseeritud III faasi uuring varem kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga ning koos bevatsizumabiga või ilma

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring IMpower150 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga ning koos bevatsizumabiga või ilma varem kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid, esines selge kasvaja infiltratsioon rindkere suurtesse veresoontesse või kopsukollete selge kavitatsioon, mis tuvastati kuvauuringul. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) ja kasvajat infiltrreivatel immuunrakkudel (*tumour-infiltrating immune cells*, IC) ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alamrühmade määramiseks allpool kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasati kokku 1202 patsienti, kes randomiseeriti (1:1:1) saama ühte tabelis 8 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, maksametastaaside olemasolu ning PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel.

Tabel 8: Intravenoossed raviskeemid (IMpower150)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsükli)
A	Atesolizumab ^a (1200 mg) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Atesolizumab ^a (1200 mg)
B	Atesolizumab ^a (1200 mg) + bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Atesolizumab ^a (1200 mg) + bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk)
C	Bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk)

^a Atesolizumabi manustatakse seni, kuni patsient ei saa enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Paklitakseeli algannus asiaatidel on 175 mg/m², kuna Aasia riikidest pärit patsientidel on suurem üldine hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemus võrreldes mitteasiaatidega

^c Paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse kuni 4 või 6 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabub esimesena

^d Bevatsizumabi manustatakse kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni

Uuringupopulatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 31...90) ja 60% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (82%). Ligikaudu 10%-l patsientidest esines teadaolev EGFR mutatsioon, 4%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 14%-l ravieelsed maksametastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (80%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (43%) või 1 (57%). 51% patsientide kasvajatel esines PD-L1 ekspressioon \geq 1% TC või \geq 1% IC rakkudel ning 49% patsientide kasvajatel esines PD-L1 ekspressioon $<$ 1% TC või $<$ 1% IC rakkudel.

Progressioonivaba elulemuse (PFS) lõpliku analüüsi ajal oli patsientide järelkontrolli kestuse mediaan 15,3 kuud. ITT populatsioonis, sealhulgas EGFR mutatsioonide ja ALK ümberkorraldustega patsientidel, keda pidi olema eelnevalt ravitud türosiinkinaasi inhibiitoritega, ilmnes kliiniliselt oluline

PFS-i pikenemine rühmas B võrreldes rühmaga C (HR 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72; PFS-i mediaan 8,3 vs. 6,8 kuud).

Üldise elulemuse (OS) vaheanalüüsi ajal oli patsientide järelkontrolli kestuse mediaan 19,7 kuud. Selle analüüsi ning ITT populatsiooni ajakohastatud PFS-i analüüsi põhilised tulemused on kokku võetud tabelites 9 ja 10. OS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis on esitatud joonisel 4. Joonis 5 võtab kokku OS-i tulemused ITT ja PD-L1 alamrühmades. Uuendatud PFS-i tulemused on esitatud ka joonistel 6 ja 7.

Tabel 9: Uuendatud efektiivsusandmete kokkuvõte ITT populatsioonis (IMpower150)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm B (atesolizumab + bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm C (bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)
Teisesed tulemusnäitajad[#]			
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Juhtumite arv (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-väärtus ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12 kuu PFS (%)	24	38	20
OS-i vaheanalüüs*	n = 402	n = 400	n = 400
Surmade arv (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-väärtus ^{1,2}	0,0983	0,006	
6 kuu OS (%)	84	85	81
12 kuu OS (%)	66	68	61
Uurija hinnatud üldine parim ravivastus^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Ravivastuse saavutanute arv (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Uurija hinnatud DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaan kuudes	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] PFS ja OS esmaseid tulemusnäitajad hinnati metsikut tüüpi (WT) ITT populatsioonis, st EGFR mutatsioonidega või ALK ümberkorraldustega patsiendid olid välja arvatud.

¹ Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

² Teadmiseks: ITT populatsioonis ei ole võrdlusi rühma B ja rühma C ning rühma A ja rühma C vahel veel ametlikult testitud, mis vastab eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi mudelile.

³ Üldine parim ravivastus täieliku ja osalise ravivastuse puhul.

[‡] Stratifitseeritud soo, maksametastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspresiooni järgi TC ja IC rakkudel.

[^] Rühm C on võrdlusrühm kõigi riskitiheduse suhete puhul.

* Ajakohastatud PFS-i analüüs ja OS-i vaheanalüüs kliiniliste vaheandmetega 22. jaanuarist 2018.

PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; OS = üldine elulemus.

Tabel 10: Uuendatud efektiivsusandmete kokkuvõte (rühm A vs. rühm B) ITT populatsioonis (IMpower150)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm B (atesolizumab + bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Juhtumite arv (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI) p-väärtus ^{1,2}		0,67 (0,57; 0,79) < 0,0001
OS-i vaheanalüüs*	n = 402	n = 400
Surmade arv (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI) p-väärtus ^{1,2}		0,90 (0,74; 1,10) 0,3000

¹Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

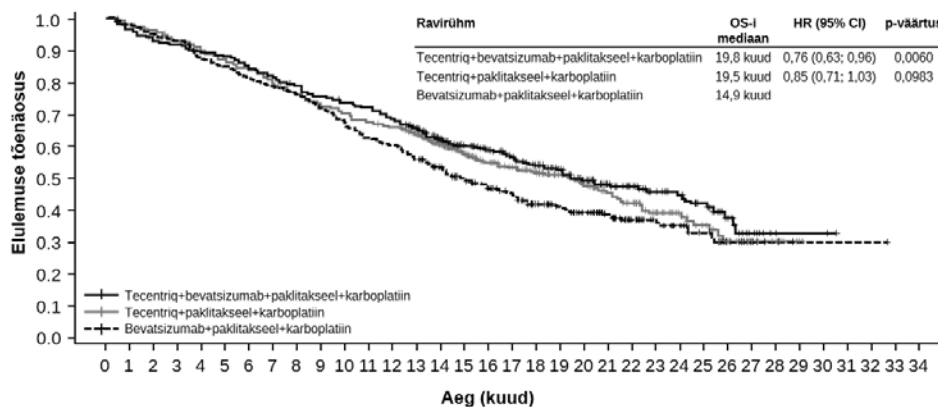
²Teadmiseks: ITT populatsioonis ei hõlmanud eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi mudel võrdlusi rühma A ja rühma B vahel

[‡] Stratifitseeritud soo, maksametastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel

* Ajakohastatud PFS-i analüüs ja OS-i vaheanalüüs kliiniliste vaheandmetega 22. jaanuarist 2018

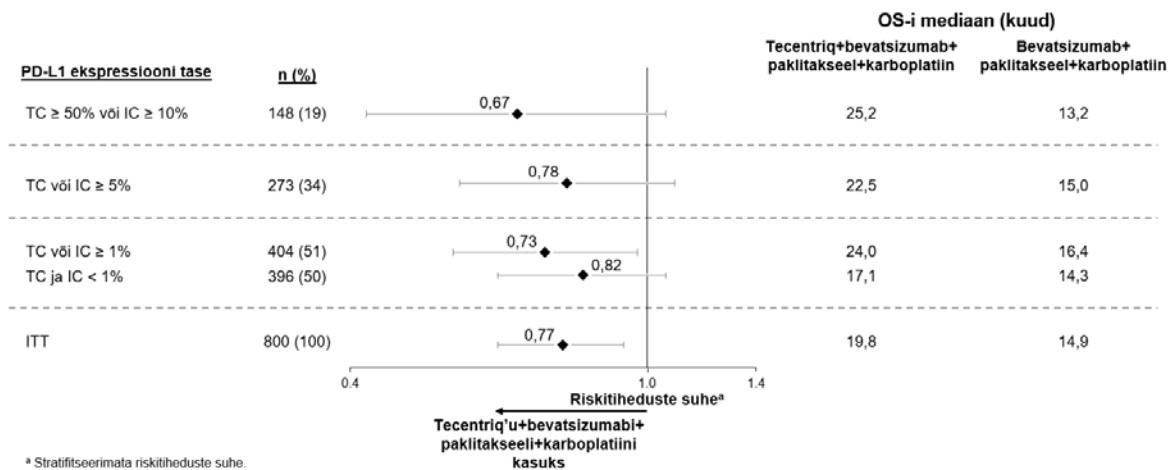
[^] Rühm A on võrdlusrühm kõigi riskitiheduse suhete puhul

Joonis 4: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMpower150)

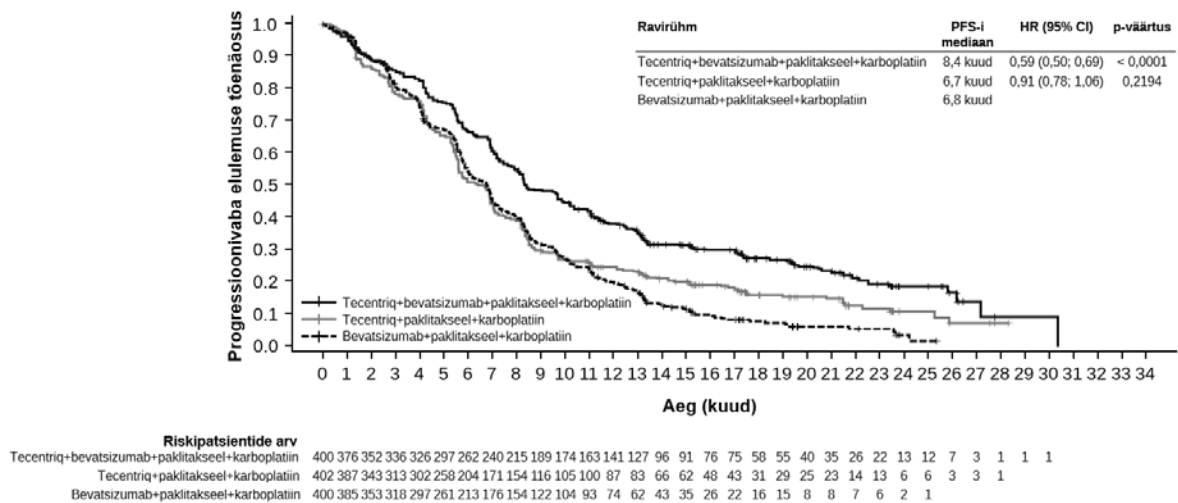


Riskipatsientide arv	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2	
Tecentriq+bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1		
Bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1

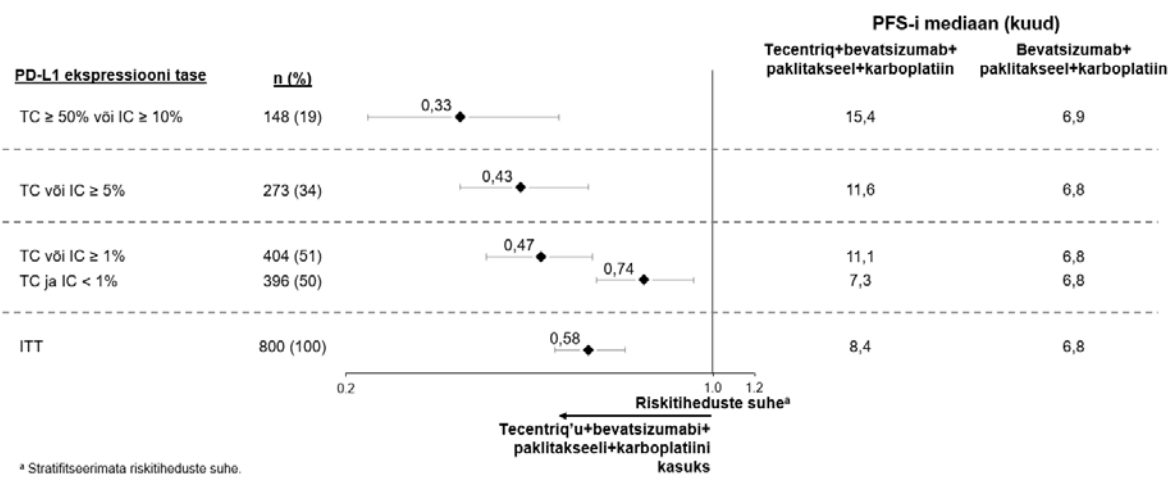
Joonis 5: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi ITT populatsioonis, rühm B vs. C (IMpower150)



Joonis 6: PFS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMpower150)



Joonis 7: Progressioonivaba elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi ITT populatsioonis, rühm B vs. C (IMpower150)



Rühmas B võrreldes rühmaga C näitasid OS-i vaheanalüüsi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsid OS-i paranemist EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega (riskitihenduste suhe [HR] 0,54, 95% CI: 0,29; 1,03; OS-i mediaan saavutamata vs. 17,5 kuud) ja maksametastaasidega (HR 0,52, 95% CI: 0,33; 0,82; OS-i mediaan 13,3 vs. 9,4 kuud) patsientidel. EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega (HR 0,55, 95% CI: 0,35; 0,87; PFS-i mediaan 10,0 vs. 6,1 kuud) ja maksametastaasidega (HR 0,41, 95% CI: 0,26; 0,62; PFS-i mediaan 8,2 vs. 5,4 kuud) patsientidel täheldati ka PFS-i paranemist. < 65-aastaste ja ≥ 65-aastaste patsientide alarühmades olid OS-i tulemused sarnased. ≥ 75-aastaste patsientide kohta järelduste tegemiseks on andmeid liiga piiratud hulgal. Alarühma analüüside puhul ei kavandatud vormikohast statistilist testimist.

IMpower130 (GO29537): randomiseeritud III faasi uuring varem kemoterapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga

III faasi avatud randomiseeritud uuring GO29537 (IMpower130) viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga varem kemoterapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel. EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsiendid pidi olema eelnevalt saanud ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega.

Haiguse staadium määrati AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) klassifikatsiooni 7. väljaande alusel. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante ning kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid. Uuringus osalema ei sobinud patsiendid, kes olid saanud eelnevat ravi CD137 agonistide või immuunkontrollpunkti inhibiitoritega (PD-1 ja PD-L1 vastased terapeutilised anti kehad). Kuid uuringusse võis kaasata eelnevat CTLA-4 vastast ravi saanud patsiendid, kui viimane annus oli manustatud vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist ja ei olnud esinenud CTLA-4 vastasest ravist tingitud raskeid (NCI CTCAE 3. või 4. raskusastme) immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsüklit ning seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajakududel (TC) ja kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel (IC) ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alamrühmade määramiseks allpool kirjeldatud analüüsiks.

Uuringusse kaasatud patsiendid (sealhulgas EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsiendid) randomiseeriti vahekorras 2:1 saama ühte tabelis 11 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, maksametastaaside olemasolu ning PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel. Raviskeemi B saanud patsiendid said haiguse progresseerumise järgselt vahetada ravi atesolizumabi monoterapiaks vastu.

Tabel 11: Intravenoossed raviskeemid (IMpower130)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsüklit)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
A	Atesolizumab (1200 mg) ^a + nab-paklitakseel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin (AUC 6) ^c	Atesolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitakseel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin (AUC 6) ^c	Parim toetusravi või pemetrekseed

^a Atesolizumabi manustatakse seni, kuni patsient ei saa enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Nab-paklitakseeli manustatakse iga tsükli 1., 8. ja 15. päeval

^c Nab-paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse kuni 4...6 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabub esimesena

Uuringupopulatsiooni, mida määratleti kui ITT-WT populatsiooni (n=679), demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 18...86 aastat). Enamik patsiente olid mehed (59%) ja valge rassi esindajad (90%). 14,7%-l

patsientidest esinesid ravieelsed maksametastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (90%). Suuremal osal patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 1 (59%) ja PD-L1 ekspressioon < 1% (ligikaudu 52%). 107 raviskeemi B saanud patsiendi seas, kellel oli induktsioonravi järgne ravivastuse staatus stabiilne haigus, osaline ravivastus või täielik ravivastus, said 40 patsienti ülemineku-säilitusravi pemetrekseediga.

Esmane analüüs hõlmas kõiki patsiente peale EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsientide, keda määratleti kui ITT-WT populatsiooni (n=679). Patsientide elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan 18,6 kuud ning atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini puhul demonstreeriti OS-i ja PFS-i pikenedust kontrollrühmaga võrreldes. Põhilised tulemused on kokku võetud tabelis 12 ning OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud vastavalt joonistel 8 ja 10. OS-i ja PFS-i uurivad tulemused PD-L1 ekspressiooni järgi on kokku võetud vastavalt joonistel 9 ja 11. Maksametastaasidega patsientidel ei täheldatud PFS-i või OS-i pikenedust atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini kasutamisel nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga võrreldes (PFS-i puhul HR 0,93, 95% CI: 0,59; 1,47 ja OS-i puhul HR 1,04, 95% CI: 0,63; 1,72).

59% nab-paklitakseeli ja karboplatiini rühma patsientidest said haiguse progresseerumise järgselt vähi immuunravi, kaasa arvatud atesolizumabi vahetusravina (41% kõigist patsientidest), võrreldes 7,3%-ga atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini rühmas.

Pikema järelkontrolli kestusega (mediaan: 24,1 kuud) uuriva analüüsi põhjal püsis OS-i mediaan mõlemas rühmas muutumatuna esmase analüüsiga võrreldes; HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabel 12: Efektiivsuse kokkuvõte uuringu IMpower130 esmase analüüsi põhjal (ITT-WT populatsioon)

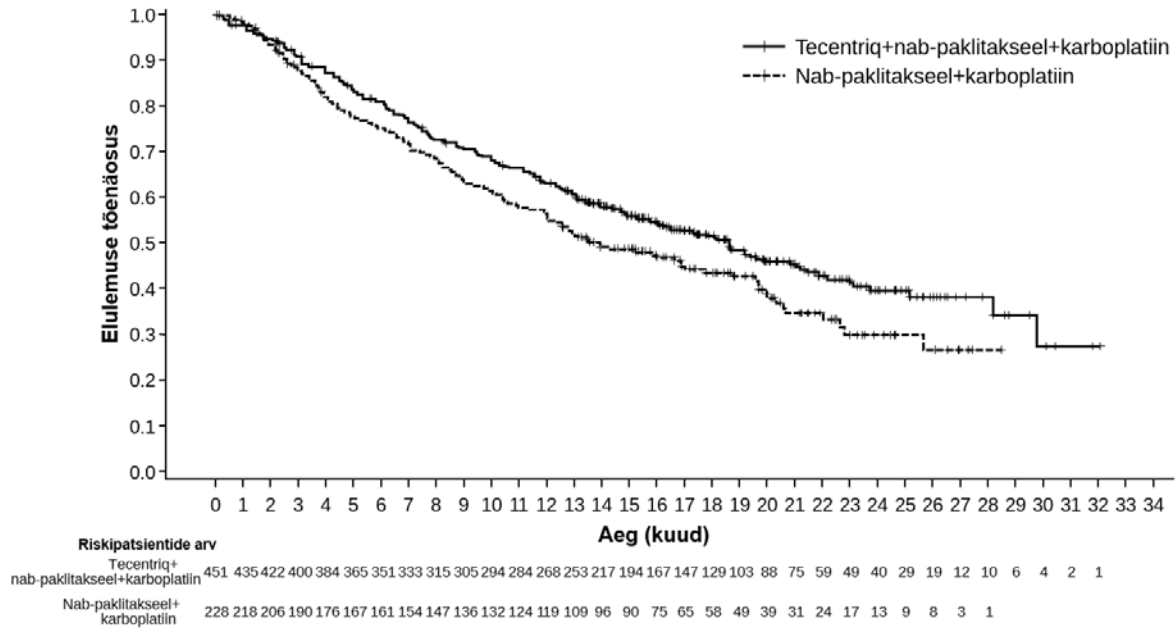
Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A Atezolizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin	Rühm B Nab-paklitakseel + karboplatiin
Esmased liittulemusnäitajad		
OS	n=451	n=228
Surmade arv (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-väärtus	0,033	
12 kuu OS (%)	63	56
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)		
	n=451	n=228
Juhtumite arv (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-väärtus	< 0,0001	
12 kuu PFS (%)	29%	14%
Muud tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)[^]		
	n=447	n=226
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Uurija hinnatud kinnitatud DOR (RECIST 1.1)[^]		
	n=220	n=72
Mediaan kuudes	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Stratifitseeritud soo ja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel

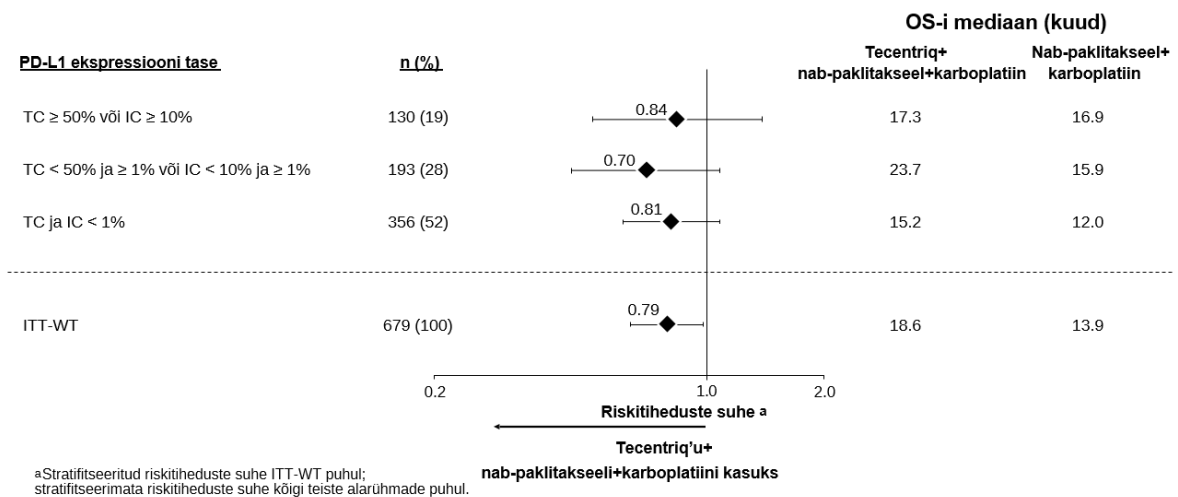
[^] Kinnitatud ORR ja DoR on uurivad tulemusnäitajad

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus

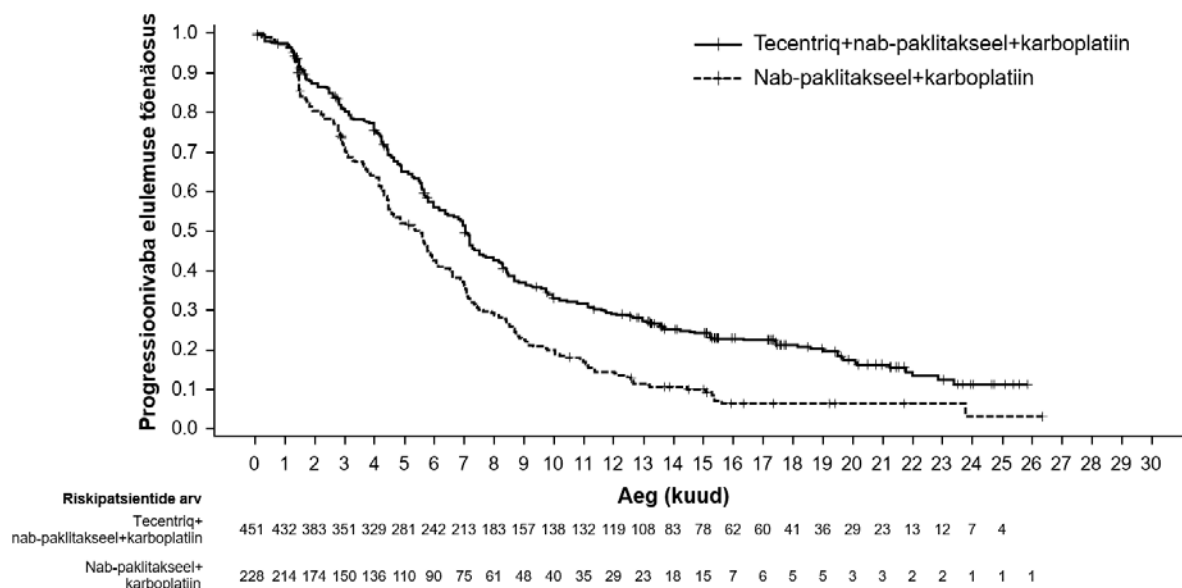
Joonis 8: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower130)



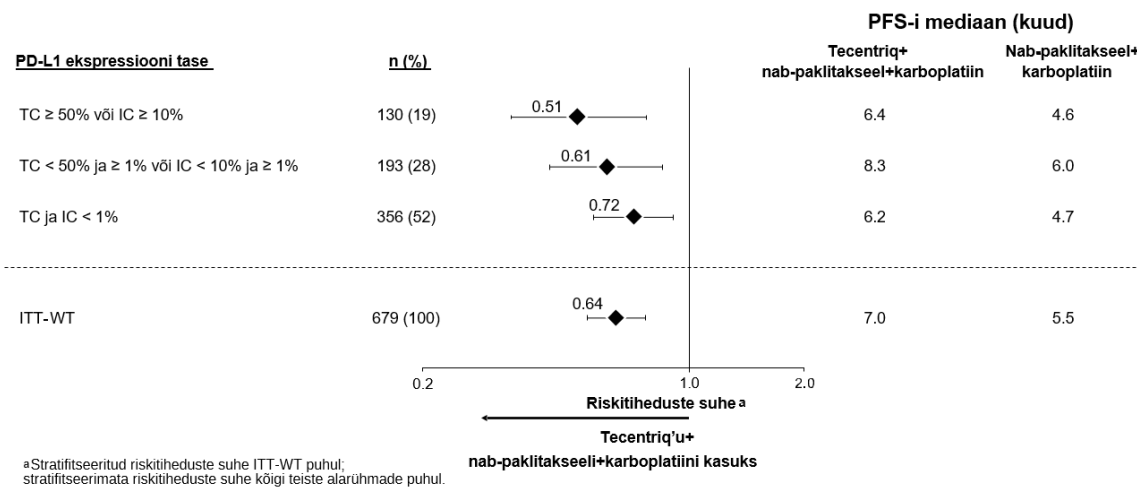
Joonis 9: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi (IMpower130)



Joonis 10: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower130)



Joonis 11: Progressioonivaba elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): randomiseeritud III faasi uuring kemoterapiat mittesaanud metastaatilise NSCLC-ga patsientidel

III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring IMpower110 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kemoterapiat mittesaanud metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel oli PD-L1 ekspressioon ≥ 1% TC (PD-L1 värvumine ≥ 1% kasvajakudedes) või ≥ 1% IC (PD-L1 värvumine kasvajat infiltrerivates immuunrakkudes, mis katavad ≥ 1% kasvaja pinnast) VENTANA PD-L1 (SP142) analüüsi põhjal.

Kokku randomiseeriti 572 patsienti vahekorras 1:1 saama atesolizumabi (rühm A) või kemoterapiat (rühm B). Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni uurija hinnatud kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse

tekkimiseni. Kemoterapia raviskeeme on kirjeldatud tabelis 13. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, ECOG sooritusvõime skoori, histoloogia ning kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudes.

Tabel 13: Kemoterapia intravenoossed raviskeemid (IMpower110)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
B (mitte-lamerakuline)	Tsisplatiin ^a (75 mg/m ²) + pemetrekseed ^a (500 mg/m ²) VÕI karboplatiin ^a (AUC 6) + pemetrekseed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrekseed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (lamerakuline)	Tsisplatiin ^a (75 mg/m ²) + gemtsitabiin ^{a,c} (1250 mg/m ²) VÕI karboplatiin ^a (AUC 5) + gemtsitabiin ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Parim toetusravi ^d

^a Tsisplatiini, karboplatiini, pemetrekseedi ja gemtsitabiini manustatakse kuni 4 või 6 tsükli lõppemiseni või haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

^b Pemetrekseedi manustatakse säilitusravina iga 21 päeva järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

^c Gemtsitabiini manustatakse iga tsükli 1. ja 8. päeval.

^d Üleminek kontrollrühmast (platinapõhine kemoterapia) atesolizumabi rühma (rühm A) ei olnud lubatud.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, samuti kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning pärast seda iga 9 nädala järel.

PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ TC või $\geq 1\%$ IC ning ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=554) olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64,5 aastat (vahemik: 30...87) ja 70% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid euroopiidse rassi esindajad (84%) ja asiaadid (14%). Enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (87%) ning patsientide ECOG sooritusvõime algskoor oli 0 (36%) või 1 (64%). Kokku 69%-l patsientidest oli mittelamerakuline ja 31%-l lamerakuline haigus. Suure PD-L1 ekspressiooniga (PD-L1 $\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) ning ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=205) olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused üldjuhul iseloomulikud laiemas uuringupopulatsioonis täheldatutele ning ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). OS-i vaheanalüüsi ajal näidati suure PD-L1 ekspressiooniga ja ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=205) OS-i statistiliselt olulist paranemist atesolizumabi rühma (rühm A) randomiseeritud patsientidel kemoterapia rühmaga (rühm B) võrreldes (HR 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; OS-i mediaan 20,2 kuud vs. 13,1 kuud) kahepoolse p-väärtusega 0,0106. Suure PD-L1 ekspressiooniga patsientidel oli elulemuse jälgimisaja mediaan 15,7 kuud.

Uurivas OS-i analüüsis, kus nende patsientide jälgimisaeg oli pikem (mediaan: 31,3 kuud), ei olnud OS-i mediaan atesolizumabi rühmas esmase OS-i vaheanalüüsiga võrreldes muutunud (20,2 kuud) ning kemoterapia rühmas oli see 14,7 kuud (HR 0,76; 95% CI: 0,54; 1,09). Uuriva analüüsi põhilised tulemused on kokku võetud tabelis 14. OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad suure PD-L1 ekspressiooniga patsientidel on toodud joonistel 12 ja 13. Esimese 2,5 kuu jooksul suri rohkem patsiente atesolizumabi rühmas (16/107; 15,0%) kui kemoterapia rühmas (10/98; 10,2%). Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei õnnestunud kindlaks teha.

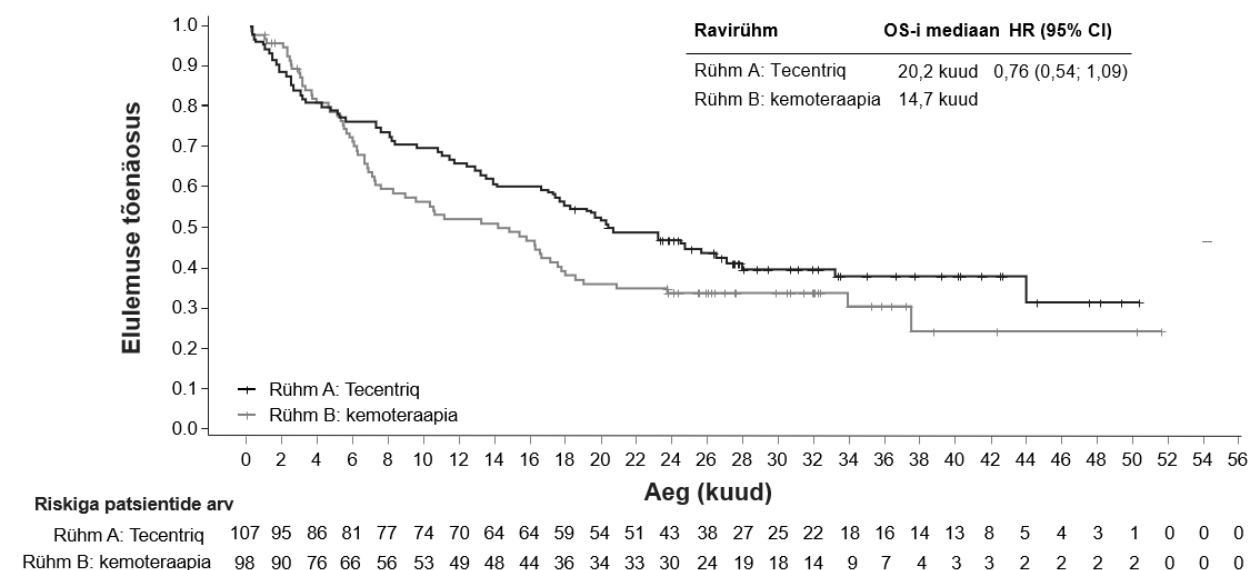
Tabel 14: Efektiivsuse kokkuvõtte suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A (atesolizumab)	Rühm B (kemoterapia)
Esmane tulemusnäitaja		
Üldine elulemus	n = 107	n = 98
Surmade arv (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Juhtude tekkeni kulunud aja mediaan (kuud)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12 kuu OS (%)	66,1	52,3
Teised tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Juhtude arv (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12 kuu PFS (%)	39,2	19,2
Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Ravivastuse saavutanute arv (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Täielike ravivastuste arv (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
Uurija hinnatud DOR (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Mediaan kuudes	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

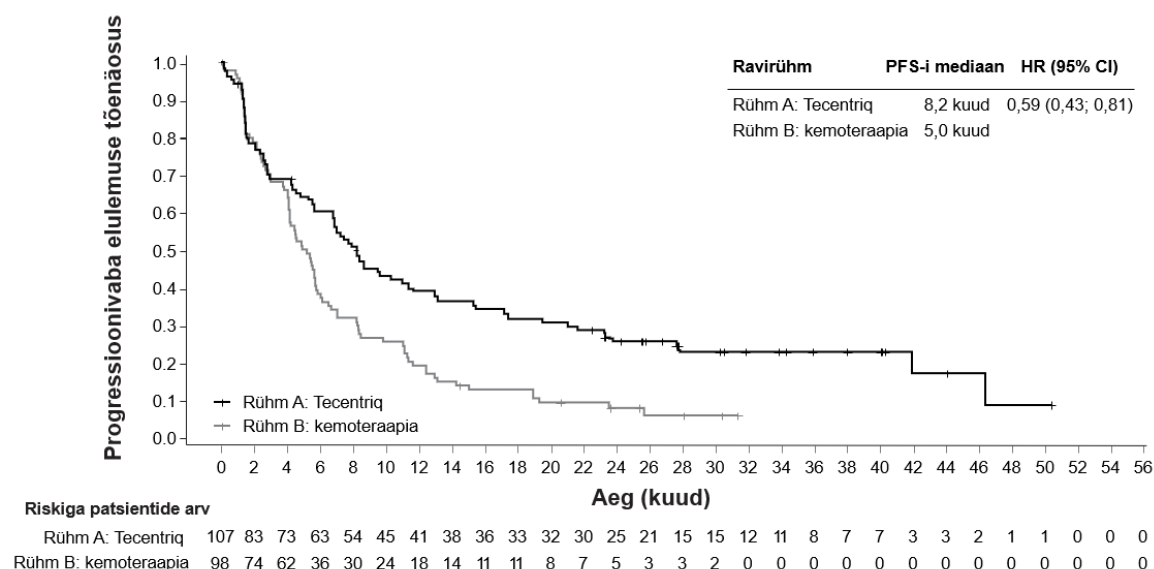
[‡] Stratifitseeritud soo ja ECOG sooritusvõime skoori (0 vs. 1) alusel

PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1; CI = usaldusvahemik; ORR = objektiivse ravivastuse määr; DOR = ravivastuse kestus; OS = üldine elulemus; NE = mittehinnatav.

Joonis 12: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)



Joonis 13: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)



Atesolizumabi rühmas kemoterapia rühmaga võrreldes täheldatud OS-i paranemist näidati järjekindlalt kõigis suure PD-L1 ekspressiooniga patsientide alamrühmades, sealhulgas nii mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel (riskitiheduste suhe [HR] 0,62; 95% CI: 0,40; 0,96; OS-i mediaan 20,2 vs. 10,5 kuud) kui ka lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,56; 95% CI: 0,23; 1,37; OS-i mediaan saabumata vs. 15,3 kuud). ≥ 75 -aastaste patsientide ja mitte kunagi suitsetanud patsientide kohta järelduste tegemiseks on andmeid nende alamrühmade kohta liiga piiratud hulgal.

NSCLC teise valiku ravi

OAK (GO28915): randomiseeritud III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring OAK viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 36 nädala jooksul ja seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) ja kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel (*tumour-infiltrating immune cells*, IC).

Uuringusse kaasati kokku 1225 patsienti ning analüüsiplaani kohaselt kaasati esimesed 850 randomiseeritud patsienti efektiivsuse analüüsi. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressiooni staatus kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arv ja histoloogiline leid. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või dotsetakseeli.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,1 kuud dotsetakseeli rühmas ja 3,4 kuud atesolizumabi rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 33...85) ja 61% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (70%). Ligikaudu kolmel neljandikul patsientidest oli mittelamerakuline histoloogiline leid (74%), 10%-l esines teadaolev EGFR mutatsioon, 0,2%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 10%-l ravieelsed kesknärvisüsteemi metastaasid ning enamik patsiente olid endised või praegused suitsetajad (82%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (37%) või 1 (63%). Seitsekümmend viis protsenti patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platiinapreparaati sisaldavat raviskeemi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Tabelis 15 on esitatud kokkuvõtte selle uuringu põhilistest tulemustest 21-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaani puhul. Joonisel 14 on esitatud OS-i Kaplani-Meieri kõverad ITT populatsioonis. Joonisel 15 on kokku võetud OS-i tulemused ITT ja PD-L1 alarühmades, mis näitavad OS-i kasu atesolizumabi puhul kõigis alarühmades, sealhulgas patsientidel PD-L1 ekspressiooniga < 1% kasvajakrakkudel ja kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel.

Tabel 15: Efektiivsuse kokkuvõtte esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad)* (OAK)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab (n = 425)	Dotsetakseel (n = 425)
<i>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</i>		
<i>Elulemus</i>		
Surmade arv (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifitseeritud [‡] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-väärtus**	0,0003	
12 kuu OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 kuu OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Teised tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)</i>		
Surmade arv (%)	380 (89%)	375 (88%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)</i>		
Ravile reageerinute arv (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 58	n = 57
Mediaan kuudes	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

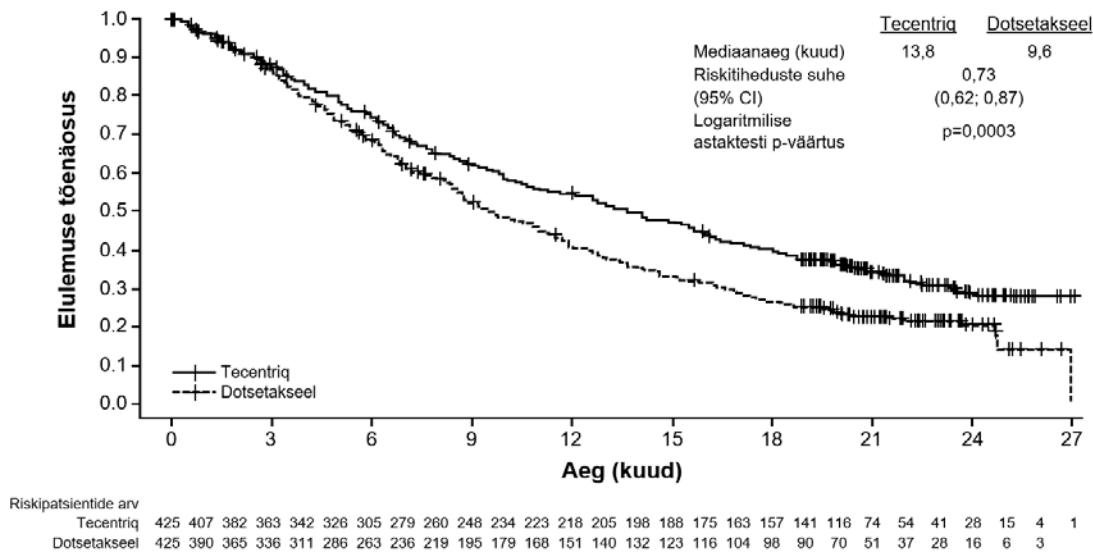
*Esmase analüüsi populatsioon koosnes esimesest 850 randomiseeritud patsiendist.

[‡]Stratifitseeritud järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressioon kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoteraapia skeemide arv ja histoloogiline leid.

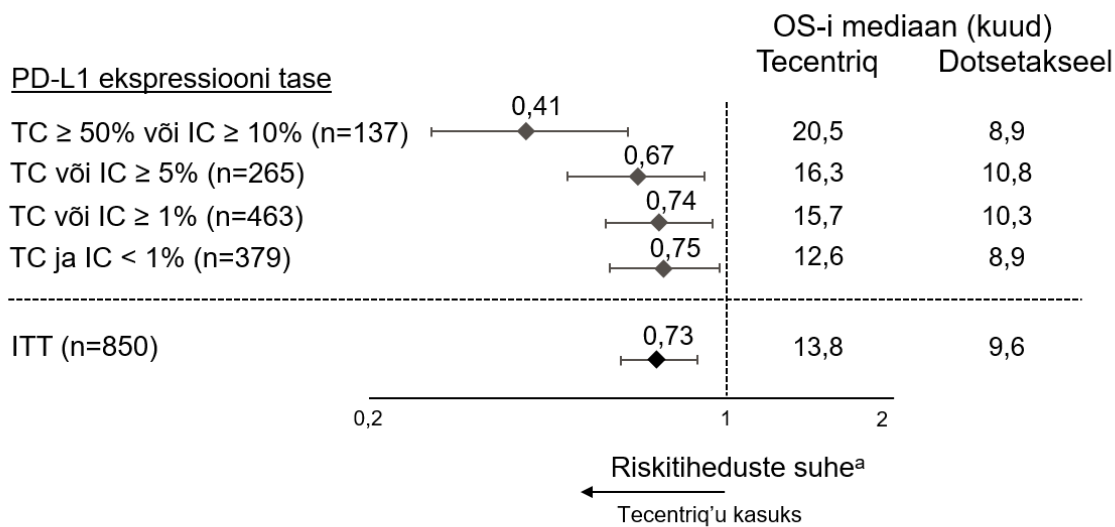
** Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

*** Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

Joonis 14: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad) (OAK)



Joonis 15: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi esmase analüüsi populatsioonis (OAK)



^aStratifitseeritud HR ITT ja TC või IC ≥ 1% puhul. Stratifitseerimata HR teiste uuritavate alarühmade puhul.

Atesolizumabi puhul täheldati dotsetakseeliga võrreldes OS-i pikendamist nii mittelamerakulise NSCLC (riskitiheduste suhe [HR] 0,73; 95% CI: 0,60; 0,89; OS-i mediaan 15,6 vs. 11,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) kui lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,73; 95% CI: 0,54; 0,98; OS-i mediaan 8,9 vs. 7,7 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Täheldatud OS-i pikendamist demonstreeriti järjekindlalt patsientide alarühmade lõikes, kaasa arvatud ravieelsete ajumetastaasidega patsientidel (HR 0,54; 95% CI: 0,31; 0,94; OS-i mediaan 20,1 vs. 11,9 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) ning mitte kunagi suitsetanud patsientidel (HR 0,71; 95% CI: 0,47; 1,08; OS-i mediaan 16,3 vs. 12,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Kuid EGFR mutatsioonidega patsientidel ei ilmnenud OS-i pikendamist atesolizumabi puhul võrreldes

dotsetakseeliga (HR 1,24; 95% CI: 0,71; 2,18; OS-i mediaan 10,5 vs. 16,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul).

Atesolizumabi puhul täheldati patsiendi kirjeldatud rindkerevalu süvenemiseni kulunud aja pikenedmist, mida mõõdeti EORTC QLQ-LC13 põhjal, võrreldes dotsetakseeliga (HR 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; mediaani ei saavutatud kummaski rühmas). Teiste EORTC QLQ-LC13 põhjal mõõdetud kopsuvähi sümptomite (st köha, hingelduse ja käe-/õlavalu) süvenemiseni kulunud aeg oli sarnane atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega uuringu avatud ülesehituse tõttu.

POPLAR (GO28753): randomiseeritud II faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud kontrollitud uuring POPLAR viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platiinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda hoolimata PD-L1 ekspressiooni staatusest. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Kokku 287 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas atesolizumabi (1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni) või dotsetakseeli (75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni). Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arvu ja histoloogilise leiu järgi. Ajakohastatud analüüs kokku 200 täheldatud surma ja 22-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaaniga näitas OS-i mediaani 12,6 kuud atesolizumabiga ravitud patsientidel vs. 9,7 kuud dotsetakseeliga ravitud patsientidel (HR 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92). ORR oli 15,3% vs. 14,7% ning DOR-i mediaan 18,6 kuud vs. 7,2 kuud vastavalt atesolizumabi vs. dotsetakseeli puhul.

Väikerakk-kopsuvähk

IMpower133 (GO30081): randomiseeritud I/III faasi uuring varem kemoterapiat mittesaanud kaugelearenenud staadiumis SCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga

I/III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring IMpower133 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga varem kemoterapiat mittesaanud ES-SCLC-ga patsientidel.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini või 1 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala tagant. Patsientidele, kes vastasid ettenähtud kriteeriumidele ja andsid nõusoleku raviks pärast haiguse progresseerumist, tehti kasvaja hindamised iga 6 nädala järel kuni ravi lõpetamiseni.

Uuringusse kaasati kokku 403 patsienti, kes randomiseeriti (1:1) saama ühte tabelis 16 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, ECOG sooritusvõime skoori ja ajumetastaaside olemasolu järgi.

Tabel 16: Intravenoossed raviskeemid (IMpower133)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
A	atesolizumab (1200 mg) ^a + karboplatiin (AUC 5) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atesolizumab (1200 mg) ^a
B	platseebo + karboplatiin (AUC 5) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b,c}	platseebo

^a Atesolizumabi manustati seni, kuni patsient ei saanud enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Karboplatiini ja etoposiidi manustati kuni 4 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabus esimesena

^c Etoposiidi manustati iga tsükli 1., 2. ja 3. päeval

Uuringupopulatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 26...90 aastat) ja 10% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad. Enamik patsiente olid mehed (65%), valge rassi esindajad (80%) ja 9%-l olid ajumetastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (97%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (35%) või 1 (65%).

Esmase analüüsi ajal oli patsientide elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan 13,9 kuud.

Atesolizumabi kasutamisel kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga täheldati OS-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes kontrollrühmaga (HR 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; OS-i mediaan 12,3 kuud vs. 10,3 kuud). Pikema järelkontrolliga (mediaan: 22,9 kuud) uurivas OS-i lõplikus analüüsis jäi OS-i mediaan mõlemas rühmas muutumatuks võrreldes OS-i esmase vaheanalüüsiga. Esmasest analüüsist ja uurivast lõplikust OS-i analüüsist saadud PFS-i, ORR-i ja DOR-i tulemused on kokku võetud tabelis 17. OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud joonistel 16 ja 17. Peaaju metastaasidega patsientide kohta on liiga vähe andmeid järelduste tegemiseks selles populatsioonis.

Tabel 17: Efektiivsusandmete kokkuvõte (IMpower133)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A (atesolizumab + karboplatiin + etoposiid)	Rühm B (platseebo + karboplatiin + etoposiid)
<i>Esmased liittulemusnäitajad</i>		
<i>OS-i analüüs*</i>	n=201	n=202
Surmade arv (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-väärtus	0,0154 ^{***}	
12 kuu OS (%)	51,9	39,0
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)**</i>	n=201	n=202
Juhtumite arv (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-väärtus	0,0170	
6 kuu PFS (%)	30,9	22,4
12 kuu PFS (%)	12,6	5,4
<i>Muud tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)**^</i>	n=201	n=202
Ravivastuse saavutanute arv (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST 1.1)**^</i>	n = 121	n = 130
Mediaan kuudes	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus

üldine elulemus

[‡] Stratifitseeritud soo ja ECOG sooritusvõime skoori järgi

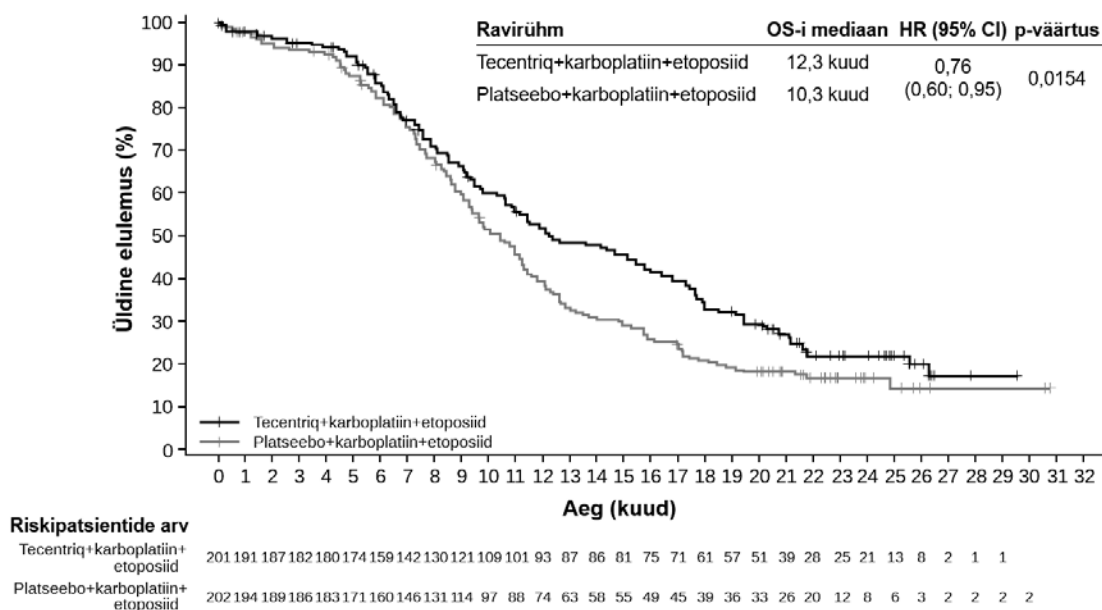
* Uuriva OS-i lõpliku analüüsi kliiniliste vaheandmete kuupäev: 24. jaanuar 2019

** PFS-i, ORR-i ja DOR-i analüüside kliiniliste vaheandmete kuupäev: 24. aprill 2018

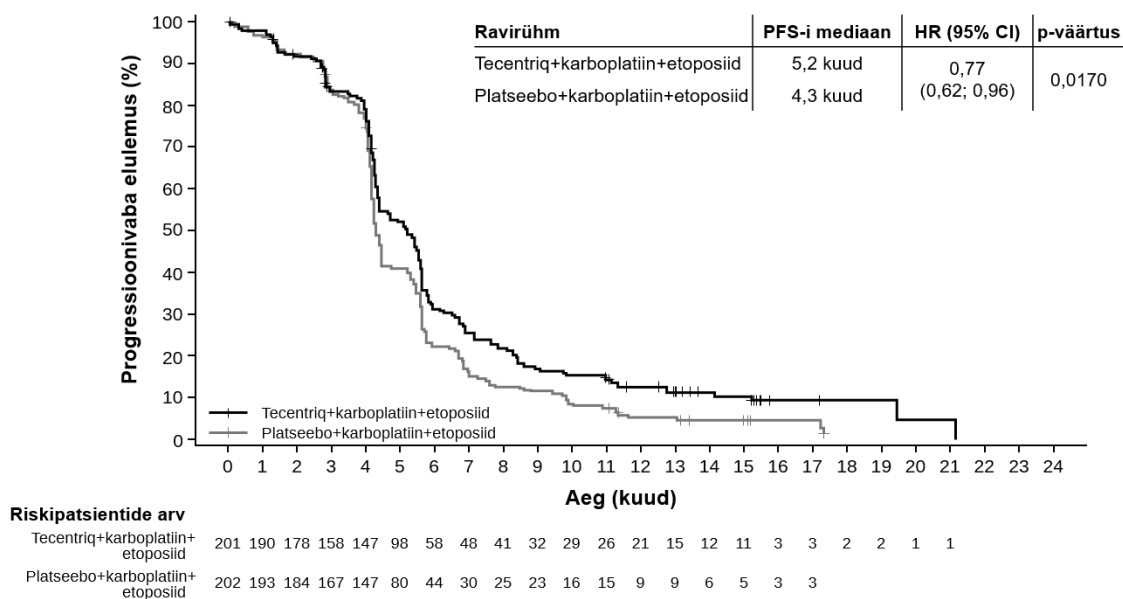
*** Ainult kirjeldavatel eesmärkidel

^ Kinnitatud ORR ja DoR on uurivad tulemusnäitajad

Joonis 16: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower133)



Joonis 17: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower133)



Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk

IMpassion130 (WO29522): randomiseeritud III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt metastaatilise haiguse ravi saanud

Viidi läbi III faasi topeltpime kahe uuringurühmaga mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud platseebokontrolliga uuring IMpassion130, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis nab-paklitakseliga mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC-ga patsientidel, kes eelnevalt ei olnud saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks. Patsientidele pidi sobima monoteeraapia taksaaniga (st puudusid kiire kliiniline progressioon, eluohtlikud vistseraalsed metastaasid või vajadus kiire sümptomite ja/või haiguskontrolli järele) ning uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid saanud eelnevat kemoterapiat neoadjuvant- või adjuvantravina viimase 12 kuu jooksul, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul

süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, kellel olid ravimata, sümptomaatilised või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid. Kasvaja hindamised viidi läbi iga 8 nädala järel (± 1 nädal) esimese 12 kuu jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning pärast seda iga 12 nädala järel (± 1 nädal).

Uuringusse kaasati kokku 902 patsienti, kes stratifitseeriti maksametastaaside esinemise, eelneva taksaanravi ja PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel (PD-L1 värvunud kasvajat infiltreerivad immuunrakud [*immune cells*, IC] $< 1\%$ kasvaja pinnast vs. $\geq 1\%$ kasvaja pinnast), hinnatuna VENTANA PD-L1 (SP142) analüüsi abil.

Patsiendid randomiseeriti saama 840 mg atesolizumabi või platseebot intravenoosse infusioonina iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval pluss nab-paklitakseeli (100 mg/m^2) intravenoosse infusioonina iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Patsiendid said ravi kuni haiguse radioloogilise progresseerumiseni RECIST v1.1 alusel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kui nab-paklitakseeli manustamine lõpetati vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise tõttu, võis ravi atesolizumabiga jätkata. Ravitsükli arvu mediaan oli 7 atesolizumabi ja 6 nab-paklitakseeli puhul kummaski ravirühmas.

Uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Enamik patsiente olid naised (99,6%), 67,5% olid euroopiidse rassi esindajad ja 17,8% asiaadid. Vanuse mediaan oli 55 aastat (vahemik: 20...86). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (58,4%) või 1 (41,3%). Kokku 41%-l uuringusse kaasatud patsientidest oli uuringu alguses PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$, 27%-l esinesid maksametastaasid ja 7%-l asümptomaatilised ajumetastaasid. Ligikaudu pooled patsiendid olid saanud (neo)adjuvantravina taksaani (51%) või antratsükliini (54%). Patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused üldiselt iseloomulikud laiemas uuringupopulatsioonis täheldatutele.

Esmased efektiivsuse liitlulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ITT populatsioonis ja patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ RECIST v1.1 alusel, samuti üldine elulemus (*overall survival*, OS) ITT populatsioonis ja patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) RECIST v1.1 alusel.

Uuringus IMpassion130 patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ lõpliku PFS-i analüüsi ajal saadud PFS, ORR ja DOR tulemused 13-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaani puhul on kokku võetud tabelis 18 ning PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonisel 18. Patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $< 1\%$ ei ilmnunud atesolizumabi lisamisel nab-paklitakseelile PFS-i pikenemist (HR 0,94; 95% CI 0,78; 1,13).

Lõplik OS-i analüüs viidi läbi patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ ja järelkontrolli mediaaniga 19,12 kuud. OS-i tulemused on esitatud tabelis 18 ja Kaplani-Meieri kõverad joonisel 19. Patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $< 1\%$ ei ilmnunud atesolizumabi lisamisel nab-paklitakseelile OS-i pikenemist (HR 1,02; 95% CI 0,84; 1,24).

Uurivad alarühma analüüsid viidi läbi patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$, mis hindasid eelnevat (neo)adjuvantravi, BRCA1/2 mutatsiooni ja asümptomaatiliste ajumetastaaside ravieelset esinemist.

Eelnevat (neo)adjuvantravi saanud patsientidel ($n=242$) oli peamise (lõpliku) PFS-i riskitiheduste suhe 0,79 ja lõpliku OS-i puhul 0,77, samal ajal kui eelnevat (neo)adjuvantravi mittesaanud patsientidel ($n=127$) oli peamise (lõpliku) PFS-i riskitiheduste suhe 0,44 ja lõpliku OS-i puhul 0,54.

Uuringus IMpassion130 kandsid 614 uuritud patsiendist patogeenseid BRCA1/2 mutatsioone 89 patsienti (15%). PD-L1+/BRCA1/2 mutatsiooniga patsientide alarühmas said 19 patsienti atesolizumabi pluss nab-paklitakseeli ja 26 platseebot pluss nab-paklitakseeli. Uuriva analüüsi põhjal ja võttes arvesse väikest valimi suurust, ei tundu BRCA1/2 mutatsioonil olevat mõju atesolizumabi ja nab-paklitakseeliga saavutatavale kliinilisele PFS-i kasule.

Ravieelsete asümptomaatiliste ajumetastaasidega patsientidel puudusid tõendid efektiivsuse kohta, kuigi ravitud patsientide arv oli väike; atesolizumabi pluss nab-paklitakseeli rühmas (n=15) oli PFS-i mediaan 2,2 kuud ja platseebo pluss nab-paklitakseeli rühmas (n=11) 5,6 kuud (HR 1,40; 95% CI 0,57; 3,44).

Tabel 18 – Efektiivsusandmete kokkuvõte patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + nab-paklitakseel	Platseebo + nab-paklitakseel
<i>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad</i>	n=185	n=184
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1) – esmane analüüs³		
Juhtude arv (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-väärtus ¹	<0,0001	
12 kuu PFS (%)	29,1	16,4
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1) – ajakohastatud uuriv analüüs⁴		
Juhtude arv (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,63 (0,50...0,80)	
p-väärtus ¹	<0,0001	
12 kuu PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Surmade arv (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediaanaeg juhtude tekkeni (kuud)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,67 (0,53; 0,86)	
<i>Teisesed ja uurivad tulemusnäitajad</i>		
Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Ravivastuse saavutanute arv (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Täielike ravivastuste arv (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Stabiilne haigus	38 (20,5%)	49 (26,8%)

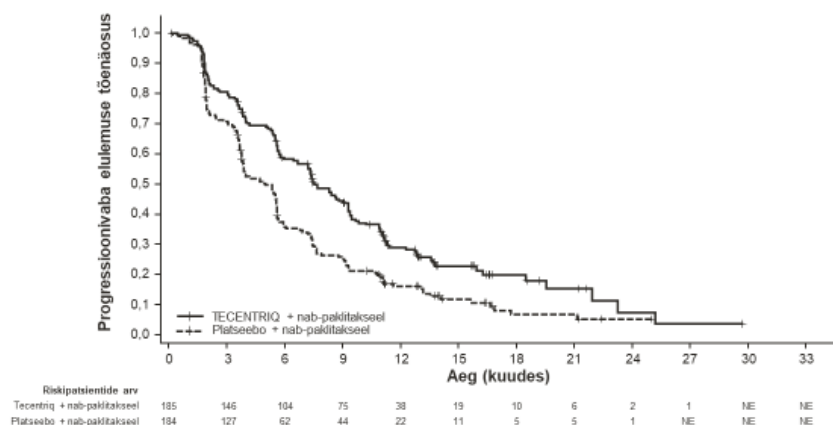
Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + nab-paklitakseel	Platseebo + nab-paklitakseel
Uurija hinnatud DOR³	n=109	n=78
Mediaan kuudes	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.
2. Vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi hierarhiale ei testitud patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ formaalselt ravirühmadevahelisi OS-i võrdlusi.
3. Vastavalt PFS-i, ORR-i ja DOR-i lõplikule analüüsile ning OS-i esimesele vaheanalüüsile (kliinilised andmed seisuga 17. aprill 2018).
4. Vastavalt uurivale PFS-i analüüsile (kliinilised andmed seisuga 2. jaanuar 2019).
5. Vastavalt OS lõplikule analüüsile (kliinilised andmed seisuga 14. aprill 2020).

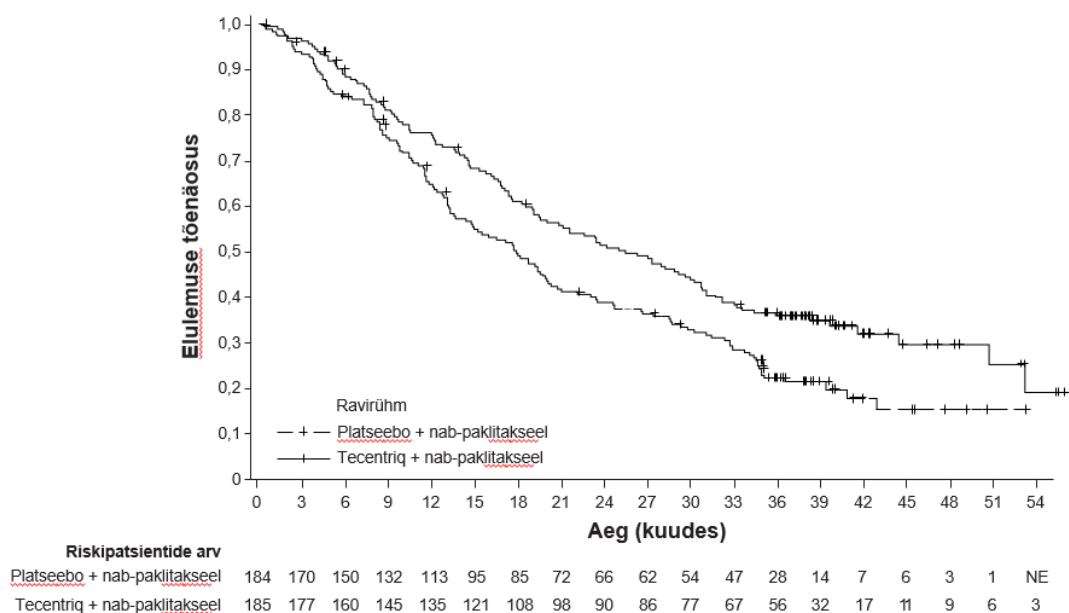
[‡] Stratifitseeritud maksametastaaside esinemise ja eelneva taksaanravi järgi.

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus, NE=mittehinnatav

Joonis 18: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Joonis 19: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)



EORTC QLQ-C30 põhjal mõõdetud patsientide raporteeritud üldise tervises seisundi/terviseiga seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life*, HRQoL) halvenemiseni (püsiv ≥ 10 -punktiline halvenemine võrreldes ravieelse skooriga) kulunud aeg oli mõlemas ravirühmas sarnane, mis näitab, et kõigil patsientidel säilis ravieelne HRQoL võrreldava aja vältel.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

IMbrave150 (YO40245): randomiseeritud III faasi uuring mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud, kombinatsioonis bevatsizumabiga

III faasi randomiseeritud mitmekeskuselise rahvusvahelise avatud uuringu IMbrave150 eesmärk oli hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bevatsizumabiga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud. Kokku 501 patsienti randomiseeriti (2:1) saama kas atesolizumabi (1200 mg) ja 15 mg/kg kk bevatsizumabi iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina või sorafenibi 400 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna, makrovaskulaarse invasiooni ja/või maksavälise leviku, α -fetoproteiini (AFP) algväärtuse ja ECOG sooritusvõime skoori alusel. Mõlema raviharu patsiendid said ravi kuni kliinilise kasu kadumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsiendid võisid lõpetada ravi kas atesolizumabi või bevatsizumabiga (nt kõrvaltoimete tõttu) ja jätkata monoterapiat kuni kliinilise kasu kadumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni monoterapia kasutamisel.

Uuringusse kaasati täiskasvanud, kelle haigus ei olnud kirurgilisele ja/või lokoregionaalsele ravile allunud või oli pärast seda progresseerunud, kellel oli Child-Pugh' A, ECOG 0/1 ja kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud. Verejooks (sh surmlõppega juhud) on bevatsizumabi teadaolev kõrvaltoime ning seedetrakti ülaosa verejooks on sage ja eluohtlik komplikatsioon HCC-ga patsientidel. Seega pidi patsiente olema kontrollitud veenilaiendite olemasolu suhtes 6 kuu jooksul enne ravi ning uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelse 6 kuu jooksul esinenud verejooksu veenilaienditest, verejooksu või suure verejooksuohuga veenilaiendeid ei olnud ravitud või oli mittetäielikult ravitud. Aktiivse B-hepatiidiga patsientidel pidi HBV DNA olema < 500 RÜ/ml 28 päeva jooksul enne uuringuravi alustamist ning nad pidid saama HBV vastast standardravi vähemalt 14 päeva jooksul enne uuringuga liitumist ja kogu uuringu kestel.

Patsiendid jäeti uuringust välja ka juhul, kui neil oli mõõdukas või raske astsiit, anamneesis hepatiline entsefalopaatia, teadaolev fibrolamellaarne HCC, sarkomatoidne HCC, segatüüpi kolangiokartsinoom ja HCC, aktiivne HBV ja HCV koinfektsioon, anamneesis autoimmuunhaigus, neile oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, neil esinesid ravimata või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 54 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid raviharude vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemik: 26...88 aastat) ja 83% olid mehed. Enamik patsiente olid asiaadid (57%) ja europiidse rassi esindajad (35%). 40% olid Aasiast (välja arvatud Jaapanist) ning 60% mujalt maailmast. Ligikaudu 75%-l patsientidest esines makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik ning 37%-l oli AFP algväärtus ≥ 400 ng/ml. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (62%) või 1 (38%). HCC peamised riskifaktorid olid B-hepatiidi infektsioon 48%-l, C-hepatiidi infektsioon 22%-l ja mitteviruslik haigus 31%-l patsientidest. HCC klassifikatsiooni BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) alusel esines staadium C 82%-l, staadium B 16%-l ja staadium A 3%-l patsientidest.

Esmased efektiivsuse liitlulemusnäitajad olid OS ja IRF-i hinnatud PFS vastavalt RECIST v1.1-le. Esmase analüüsi ajal oli patsientide elulemuse järelkontrolli aja mediaan 8,6 kuud. Andmed näitasid IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud OS-i ja PFS-i statistiliselt olulist paranemist atesolizumabi + bevatsizumabi puhul võrreldes sorafeniibiga. Täheledata ka IRF-i poolt RECIST v1.1 ja HCC modifitseeritud RECIST (mRECIST) alusel hinnatud kinnitatud objektiivse ravivastuse määra (ORR) statistiliselt olulist paranemist. Esmase analüüsi põhilised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 19.

Kirjeldav ajakohastatud efektiivsusanalüüs viidi läbi elulemuse jälgimisaja mediaaniga 15,6 kuud. OS-i mediaan oli 19,2 kuud (95% CI: 17,0; 23,7) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 13,4 kuuga (95% CI: 11,4; 16,9) sorafeniibi harus, HR oli 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). PFS-i mediaan IRF-i hinnangul RECIST v1.1 alusel oli 6,9 kuud (95% CI: 5,8; 8,6) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 4,3 kuuga (95% CI: 4,0; 5,6) sorafeniibi harus, HR oli 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

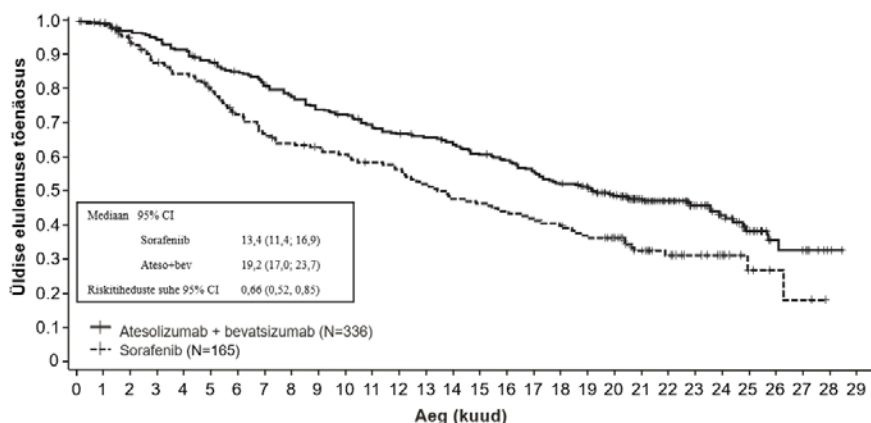
IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud ORR oli 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) atesolizumabi + bevatsizumabi harus ja 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) sorafeniibi harus. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan IRF-i hinnangul RECIST v1.1 alusel kinnitatud ravivastusega isikutel oli 18,1 kuud (95% CI: 14,6; NE) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 14,9 kuuga (95% CI: 4,9; 17,0) sorafeniibi harus.

OS-i (ajakohastatud analüüs) ja PFS-i (esmane analüüs) Kaplani-Meieri kõverad on toodud vastavalt joonistel 20 ja 21.

Tabel 19: Efektiivsuse kokkuvõte (IMbrave150 esmane analüüs)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + bevatsizumab	Sorafeniib
OS	n=336	n=165
Surmade arv (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)	NE	13,2
95% CI	(NE; NE)	(10,4; NE)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-väärtus ¹	0,0006	
6 kuu OS (%)	84,8%	72,3%
IRF-i hinnatud PFS, RECIST 1.1	n=336	n=165
Juhtude arv (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-väärtus ¹	< 0,0001	
6 kuu PFS	54,5%	37,2%
IRF-i hinnatud ORR, RECIST 1.1	n=326	n=159
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-väärtus ²	< 0,0001	
Täielike ravivastuste arv (%)	18 (5,5%)	0
Osaliste ravivastuste arv (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Stabiilse haigusega patsientide arv (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
IRF-i hinnatud DOR, RECIST 1.1	n=89	n=19
Mediaan kuudes	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,7; NE)
Vahemik (kuud)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
IRF-i hinnatud ORR, HCC mRECIST	n=325	n=158
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-väärtus ²	< 0,0001	
Täielike ravivastuste arv (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Stabiilse haigusega patsientide arv (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
IRF-i hinnatud DOR, HCC mRECIST	n=108	n=21
Mediaan kuudes	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,9; NE)
Vahemik (kuud)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
[‡] Stratifitseeritud geograafilise piirkonna (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarse invasiooni ja/või maksavälise leviku (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtuse (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) alusel 1. Põhineb kahepoolisel stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil 2. Kahepoolisel Cochran-Mantel-Haenszeli testil põhinevad nominaalsed p-väärtused + Tähistab tsenseeritud väärtust PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1; HCC mRECIST = modifitseeritud RECIST hepatotsellulaarse kartsinoomi hindamiseks ; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus; NE=mittehinnatav		

Joonis 20: OS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMbrave150 ajakohastatud analüüs)

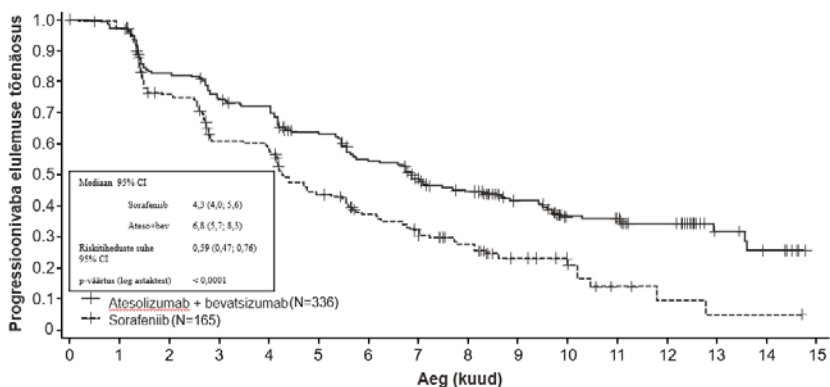


Riskipatsientide arv

Ateso + bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Riskiheduste suhe on saadud stratifitseeritud analüüsist. Stratifitseerimisfaktorid on geograafiline piirkond (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtus (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) skriiningul IxRS-i alusel.

Joonis 21: IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMbrave150 esmane analüüs)



Riskipatsientide arv

Atesolizumab+bevsalizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Riskiheduste suhe ja p-väärtus on saadud stratifitseeritud analüüsist.
 Stratifitseerimisfaktorid on geograafiline piirkond (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtus (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) skriiningul IxRS-i alusel.

Efektiivsus eakatel

≥ 65-aastaste ja nooremate atesolizumabi monoterapiat saanud patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi efektiivsuse osas. Uuringus IMpower150 oli vanus ≥ 65 eluaastat seotud atesolizumabi vähenenud toimega patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga.

Uuringutest IMpower150, IMpower133 ja IMpower110 ≥ 75-aastaste patsientide kohta saadud andmeid on järelduste tegemiseks liiga piiratud hulgal.

Lapsed

Atesolizumabi ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks viidi läbi varase faasi mitmekeskuseline avatud uuring retsidiveerunud või progresseeruvate soliidtuumorite ning samuti Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel (vanuses < 18 aastat, n=69) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 18...30 aastat, n=18). Patsiente raviti atesolizumabi intravenoosse annusega 15 mg/kg kk iga 3 nädala järel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atesolizumabi ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annusega annusevahemiku 1...20 mg/kg kehakaalu kohta, sealhulgas fikseeritud annuse 1200 mg manustamisel iga 3 nädala järel. 472 patsienti hõlmanud populatsioonianalüüs kirjeldas atesolizumabi farmakokineetikat annusevahemiku 1...20 mg/kg kehakaalu kohta puhul lineaarse kahekambrilise jaotusmudeli ja esimese järgu eliminatsiooniga. Atesolizumabi intravenoosel manustamisel annuses 840 mg iga 2 nädala järel, 1200 mg iga 3 nädala järel ja 1680 mg iga 4 nädala järel on farmakokineetilised omadused ühesugused; nimetatud kolme annustamisskeemi puhul on oodata üldise ekspositsiooni võrreldavate väärtuste saavutamist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et püsiseisund saabub pärast 6...9 nädalat kestnud korduvat annustamist. Kontsentratsioonikõvera aluse pindala, maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni osas oli süsteemne akumulatsioon vastavalt 1,91-, 1,46- ja 2,75-kordne.

Imendumine

Atesolizumabi manustatakse intravenoosse infusioonina.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et tüüpilisel patsiendil on tsentraalne jaotusruumala 3,28 l ja püsiseisundi jaotusruumala 6,91 l.

Biotransformatsioon

Atesolizumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad erituvad põhiliselt katabolismi teel.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et atesolizumabi kliirens on 0,200 l ööpäevas ja tüüpiline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 27 päeva.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise ja ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi põhjal puudub vanusel (21...89 aastat), piirkonnal, etnilisel kuuluvusel, neerukahjustusel, kergel maksakahjustusel, PD-L1 ekspressiooni tasemel või ECOG sooritusvõime skooril mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Kehakaalul, sool, positiivsel ADA leiul, albumiinisaldusel ja kasvajakoomusel on statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt mitteoluline toime atesolizumabi farmakokineetikale. Annuse kohandamist ei soovitata.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati vanuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Vanusevahemikku 21...89 aastat kuuluvate patsientide (n=472), kelle mediaanvanus oli 62 aastat, põhjal ei tuvastatud vanust atesolizumabi farmakokineetikat mõjutava olulise kaasmuutujana. Alla 65-aastaste (n=274), 65...75-aastaste (n=152) ja üle 75-aastaste patsientide (n=46) vahel atesolizumabi farmakokineetika kliiniliselt olulist erinevust ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel (vanuses < 18 aastat, n=69) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 18...30 aastat, n=18) läbi viidud ühest varase faasi mitmekeskuselisest avatud uuringust saadud farmakokineetilised tulemused näitavad, et atesolizumabi kliirens ja jaotusruumala olid võrreldavad iga 3 nädala järel 15 mg/kg kk saanud lastel ja iga 3 nädala järel 1200 mg saanud noortel täiskasvanud patsientidel, kui tulemusi normaliseeriti kehakaalu järgi, ning lastel oli ravimi ekspositsioon pigem madalam väiksema kehakaalu tõttu. Need erinevused ei olnud seotud atesolizumabi kontsentratsiooni vähenemisega allapoole terapeutilisi eesmärkväärtusi. Alla 2-aastaste laste kohta saadud andmeid on piiratud hulgal, mistõttu ei saa teha lõplikke järeldusi.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...89 ml/min/1,73 m²; n=208) või mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; n=116) neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140) patsientidega võrreldes. Vaid üksikutel patsientidel oli raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,72 m²; n=8) (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge maksakahjustuse (bilirubiinisaldus ≤ ULN ja ASAT > ULN või bilirubiinisaldus > 1,0...1,5 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) või mõõduka maksakahjustusega (bilirubiinisaldus > 1,5...3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga (bilirubiinisaldus ≤ ULN ja ASAT ≤ ULN) patsientidega. Raske maksakahjustusega (bilirubiinisaldus > 3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustust defineeriti Riikliku Vähiinstituudi organdüsfunksiooni tööühma (NCI-ODWG) maksa düsfunktsiooni kriteeriumide alusel (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustuse (bilirubiinisaldus > 3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Atesolizumabi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Atesolizumabi mutageense potentsiaali tuvastamiseks ei ole mutageensusuuringuid läbi viidud. Kuid monoklonaalsete antikehade puhul ei ole oodata mõju DNA-le või kromosoomidele.

Fertiilsus

Atesolizumabiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud, kuid kroonilise toksilisuse uuringus hinnati mõju isaste ja emaste Jaava makaakide reproduktiivorganitele. Atesolizumabi üks kord nädalas manustamine emastele ahvidele hinnangulise AUC juures, mis oli ligikaudu 6 korda suurem soovitatavat annust saavatel patsientidel täheldatust, viis ebaregulaarse menstruaaltsükli tekkeni ja äsjamoodustunud kollakehade puudumiseni munasarjades, mis olid pöörduvad. Puudus mõju isaste loomade reproduktiivorganitele.

Teratogeensus

Atesolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooni- ega teratogeensusuuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine võib viia areneva loote immuunvahendatud äratõukeni, mis põhjustab loote surma. Atesolizumabi manustamine võib põhjustada lootekahjustust, sh embrüo/loote surma.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Jää-äädikhape
Sahharoos
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kuni 30 päeva jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ alates lahuse valmistamisest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning tavaliselt ei tohi temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ olla säilitusaeg pikem kui 24 tundi või ümbritseva keskkonna temperatuuril ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) enam kui 8 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumrõngaga kinnitatud ja plastmassist halli või rohekassinise äratõmmatava kaanega butüülkummist punnkorgiga I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 14 ml või 20 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tecentriq ei sisalda konservante ega bakteriostaatilisi aineid ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja kasutades aseptilist tehnikat, et tagada valmislahuste steriilsus. Kasutage Tecentriq'u ettevalmistamiseks steriilset nõela ja süstalt.

Aseptiline ettevalmistamine, käsitsemine ja säilitamine

Infusioonilahuse ettevalmistamisel peab järgima aseptilise käsitlemise nõudeid. Ettevalmistus:

- viiakse läbi väljaõppinud töötaja poolt aseptilistes tingimustes vastavalt hea tava eeskirjadele, eriti mis puudutab parenteraalsete ravimite aseptilist ettevalmistamist;
- peab toimuma laminaarse õhuvooluga tömbekapis või bioohutuskapis, järgides standardseid ettevaatusabinõusid veenisiseselt manustatavate ainete ohutul käsitlemisel;
- sellele peab järgnema ettevalmistatud intravenoosse infusioonilahuse õige säilitamine, et tagada aseptiliste tingimuste säilimine.

Mitte loksutada.

Lahjendamisjuhised

Soovitava annuse 840 mg saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 14 ml Tecentriq'u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Soovitava annuse 1200 mg saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 20 ml Tecentriq'u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Soovitava annuse 1680 mg saamiseks tuleb kahest Tecentriq'u 840 mg viaalist välja tõmmata 28 ml Tecentriq'u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Pärast lahjendamist peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku 3,2...16,8 mg/ml.

Kotti tuleb pöörata ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist (vt lõik 6.3).

Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse esinemise korral ei tohi lahust kasutada.

Sobimatust ei ole täheldatud Tecentriq'u ja intravenoosse lahuse kottide vahel, mille ravimiga kokkupuutuvad pinnad on PVC-st, PO-st, PE-st või PP-st. Lisaks ei ole sobimatust täheldatud polüetersulfoonist või polüsulfoonist süsteemisestest filtermembraanidega või PVC-st, PE-st, polübutadieenist või polüeteruretaanist infusioonisüsteemide ja muude infusioonitarvikutega. Süsteemisestest filtermembraanide kasutamine on vabalt valitav.

Mitte manustada teisi ravimeid sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

Tecentriq' u sattumist keskkonda tuleb viia miinimumini. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1220/001
EU/1/17/1220/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 1875 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 15 ml süstelahusega sisaldab 1875 mg atesolizumabi.

Üks ml lahust sisaldab 125 mg atesolizumabi.

Atesolizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud IgG1 tüüpi programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) vastane monoklonaalne antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik. Lahuse pH on 5,5...6,1 ja osmolaalsus on 359...459 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Uroteliaalne kartsinoom (*urothelial carcinoma, UC*)

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise UC monoterapiaks täiskasvanud patsientidele:

- kes on saanud eelnevat platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat või
- kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu ja kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon on $\geq 5\%$ (vt lõik 5.1).

Varajases staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer, NSCLC*)

Tecentriq monoterapiana on näidustatud adjuvantraviks pärast täielikku resektsiooni ja platinapõhist kemoterapiat täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiivide riskiga NSCLC ning kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon kasvajakududel (*tumour cells, TC*) on $\geq 50\%$ ja kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (valikukriteeriumid vt lõik 5.1).

Metastaatiline NSCLC

Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele. EGFR-mutantse või ALK-positiivse NSCLC-ga patsientidele on Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga näidustatud ainult pärast sobiva sihtmärkravi ebaõnnestumist (vt lõik 5.1).

Tecentriq kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga on näidustatud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (vt lõik 5.1).

Tecentriq monoterapiaks on näidustatud metastaatilise NSCLC esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon TC rakkudel on $\geq 50\%$ või kasvaja infiltrerivates immuunrakkudes (*tumour-infiltrating immune cells, IC*) $\geq 10\%$ ning kellel ei ole EGFR-mutantne või ALK-positiivne NSCLC (vt lõik 5.1).

Tecentriq on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC monoterapiaks täiskasvanud patsientidele pärast eelnevat kemoterapiat. EGFR-mutantse või ALK-positiivse NSCLC-ga patsiendid peaksid enne Tecentriq'uga ravi alustamist saama ka sihtmärkravi (vt lõik 5.1).

Väikerakk-kopsuvähk (*small cell lung cancer, SCLC*)

Tecentriq kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga on näidustatud kauglearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähi (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele (vt lõik 5.1).

Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk (*triple-negative breast cancer, TNBC*)

Tecentriq kombinatsioonis nab-paklitakseliga on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$ ning kes ei ole saanud eelnevat kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Hepatotsellulaarne kartsinoom (*hepatocellular carcinoma, HCC*)

Tecentriq kombinatsioonis bevatsizumabiga on näidustatud kauglearenenud või mitteresetseeritava HCC raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole eelnevat süsteemset ravi saanud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Tecentriq'uga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Praegu intravenooset atesolizumabi saavad patsiendid võib üle viia Tecentriq'u süstelahusele.

PD-L1 testimine UC või TNBC või NSCLC-ga patsientidel

Tecentriq'u monoterapia

Esmavaliku (1L) UC, varajases staadiumis NSCLC ja 1L metastaatilise NSCLC-ga patsiente tuleb raviks valida kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Tecentriq osana kombinatsioonravist

Eelnevalt ravimata TNBC-ga patsiente tuleb raviks valida kasvaja PD-L1 ekspressiooni alusel, mis on kinnitatud valideeritud testiga (vt lõik 5.1).

Annustamine

Tecentriq'u süstelahuse soovitatav annus on 1875 mg manustatuna iga kolme nädala järel, nagu on toodud tabelis 1.

Kui Tecentriq'ut manustatakse osana kombinatsioonravist, palun vt ka kombineeritud ravimite täielikku ravimiteavet (vt ka lõik 5.1).

Tabel 1: Tecentriq’u soovitatav annus subkutaanses manustamiseks

Näidustus	Soovitatav annus ja manustamisskeem	Ravi kestus
Tecentriq’u monoteeraapia		
1L UC	1875 mg iga 3 nädala järel	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni
1L metastaatiline NSCLC		
Varajases staadiumis NSCLC	1875 mg iga 3 nädala järel	1 aasta, välja arvatud juhul, kui tekib haiguse retsidiiv või vastuvõetamatu toksilisus. Ravi kestust üle 1 aasta ei ole uuritud.
2L UC	1875 mg iga 3 nädala järel	Kuni kliinilise toime kadumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni
2L NSCLC		
Tecentriq osana kombinatsioonravist		
1L mittelamerakuline NSCLC koos bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga	<p>Induktsioon- ja säilitusravi faasid: 1875 mg iga 3 nädala järel Samal päeval manustades tuleb Tecentriq’ut manustada esimesena.</p> <p>Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli või kuus tsüklit): bevatsizumabi, paklitakseeli ja seejärel karboplatiini manustatakse iga kolme nädala järel.</p> <p>Säilitusravi faas (ilma kemoteeraapiata): bevatsizumab iga 3 nädala järel.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq’uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.
1L mittelamerakuline NSCLC koos nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga	<p>Induktsioon- ja säilitusravi faasid: 1875 mg iga 3 nädala järel Samal päeval manustades tuleb Tecentriq’ut manustada esimesena.</p> <p>Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli või kuus tsüklit): nab-paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse 1. päeval; lisaks manustatakse nab-paklitakseeli ka iga 3-nädalase tsükli 8. ja 15. päeval.</p>	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq’uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.

Näidustus	Soovitatav annus ja manustamisskeem	Ravi kestus
1L ES-SCLC koos karboplatiini ja etoposiidiga	Induktsioon- ja säilitusravi faasid: 1875 mg iga 3 nädala järel Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada esimesena. Kombinatsiooni kuuluvate ravimite induktsioonravi faas (neli tsükli): karboplatiini ja seejärel etoposiidi manustatakse 1. päeval; etoposiidi manustatakse ka iga 3-nädalase tsükli 2. ja 3. päeval.	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi jätkamisel Tecentriq'uga pärast haiguse progressiooni on täheldatud atüüpilisi ravivastuseid (st esialgne haiguse progressioon, millele järgneb kasvaja kahanemine). Pärast haiguse progresseerumist võib ravi kaaluda arsti äranägemisel.
1L mitteresetseeritav lokaalselt levinud või metastaatiline TNBC koos nab-paklitakseeliga	1875 mg iga 3 nädala järel Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada enne nab-paklitakseeli. Nab-paklitakseeli tuleb manustada annuses 100 mg/m ² iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval.	Kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni.
Kaugelearenenud või mitteresetseeritav HCC koos bevatsizumabiga	1875 mg iga 3 nädala järel Samal päeval manustades tuleb Tecentriq'ut manustada enne bevatsizumabi. Bevatsizumabi manustatakse annuses 15 mg/kg kehakaalu kohta (kk) iga 3 nädala järel.	Kuni kliinilise toime kadumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni.

Hilinenud või unustatud annused

Kui Tecentriq'u ettenähtud annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Tuleb kohandada manustamisskeemi, et säilitada sobiv intervall annuste vahel.

Annuse muutmine ravi ajal

Tecentriq'u annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Tabel 2: Tecentriq’u annuse muutmise soovitused

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Pneumoniit	2. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hepatiit ilma HCC-ta patsientidel	2. raskusaste: (ALAT-i või ASAT-i aktiivsus $> 3...5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist [<i>upper limit of normal</i> , ULN] <i>või</i> vere bilirubiinisisaldus $> 1,5...3$ x ULN)	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste: (ALAT või ASAT > 5 x ULN <i>või</i> vere bilirubiinisisaldus > 3 x ULN)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hepatiit HCC-ga patsientidel	Kui ASAT-i/ALAT-i aktiivsus on ravieelselt normi piires ja suureneb $> 3... \leq 10$ x ULN <i>või</i> Kui ASAT-i/ALAT-i ravieelne aktiivsus on $> 1... \leq 3$ x ULN ja suureneb $> 5... \leq 10$ x ULN <i>või</i> Kui ASAT-i/ALAT-i ravieelne aktiivsus on $> 3... \leq 5$ x ULN ja suureneb $> 8... \leq 10$ x ULN	Katkestada ravi Tecentriq’uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul astmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	Kui ASAT-i/ALAT-i aktiivsus suureneb > 10 x ULN <i>või</i> üldbilirubiini sisaldus suureneb > 3 x ULN	Lõpetada alaliselt ravi Tecentriq’uga.

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
Koliit	2. või 3. raskusastme kõhulahtisus (≥ 4 istet ööpäevas rohkem kui enne ravi) <i>või</i> sümptomaatiline koliit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme kõhulahtisus või koliit (eluohtlik; näidustatud kiire sekkumine)	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Hüpotüreos või hüpertüreos	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. <u>Hüpotüreos:</u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme asendusraviga kontrolli all ja TSH sisaldus väheneb. <u>Hüpertüreos:</u> Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid on kilpnäärme ravimiga kontrolli all ja kilpnäärme talitus paraneb.
Neerupealiste puudulikkus	Sümptomaatiline	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
Hüpfüsiit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui sümptomid paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga stabiilne.
	4. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
1. tüüpi melliitdiabeet	3. või 4. raskusastme hüperglükeemia (paastuglükoos > 250 mg/dl või $13,9$ mmol/l)	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.
Lööve / rasked nahareaktsioonid	3. raskusaste või Stevensi-Johnsoni sündroomi	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
	(SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) kahtlus ¹	sümptomid on 12 nädala jooksul paranenud astmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusaste või kinnitatud Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ¹	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müasteeniline sündroom/<i>myasthenia gravis</i>, Guillaini-Barré sündroom, meningoentsefaliit ja näonärvihalvatus	1. või 2. raskusastme näonärvihalvatus	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime on täielikult paranenud. Kui kõrvaltoime ei parane täielikult Tecentriq'u ravikatkestuse ajal, tuleb ravi Tecentriq'uga alaliselt lõpetada
	Müasteenilise sündroomi/ <i>myasthenia gravis</i> 'e, Guillaini-Barré sündroomi ja meningoentsefaliidi kõik raskusastmed või 3. või 4. raskusastme näonärvihalvatus	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müeliit	2., 3. või 4. raskusaste	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.
Pankreatiit	3. või 4. raskusastme seerumi amülaasi- või lipaasisalduse suurenemine (> 2 x ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiit	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 või pankreatiidi sümptomid on taandunud ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	4. raskusastme pankreatiit või mis tahes raskusastme korduv pankreatiit	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Müokardiit	2. või suurem raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Nefriit	2. raskusaste: (kreatiniinisaldus > 1,5...3,0 x algväärtus või > 1,5...3,0 x ULN)	Katkestada ravi Tecentriq'uga. Ravi võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni 0 või 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas.
	3. või 4. raskusaste: (kreatiniinisaldus	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.

Immuunvahendatud kõrvaltoime	Raskus	Ravi muutmine
	> 3,0 x algväärtus või > 3,0 x ULN)	
Müosiit	2. või 3. raskusaste	Katkestada ravi Tecentriq'uga.
	4. raskusastme või 3. raskusastme korduv müosiit	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Perikardi häired	1. raskusastme perikardiit	Katkestada ravi Tecentriq'uga ² .
	2. või suurema raskusastme perikardiit	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.
Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos	Hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi kahtlus ¹	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt.
Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed	2. ja 3. raskusaste	Ravi katkestada kuni sümptomid paranevad 0 astme või 1. astme tasemeni 12 nädala jooksul ja kortikosteroidide on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või samaväärse toimega ravimikoguseni päevas
	4. ja korduv 3. raskusaste	Lõpetada Tecentriq-ravi alaliselt (välja arvatud asendushormoonidega kontrollitavad endokrinopaatiad)
Muud kõrvaltoimed	Raskus	Ravi muutmine
Infusiooniga seotud reaktsioonid	1. või 2. raskusaste	Vähendada süstimise kiirust või katkestada süstimine. Ravi võib uuesti alustada pärast kõrvaltoime taandumist.
	3. või 4. raskusaste	Lõpetada ravi Tecentriq'uga alaliselt.

Märkus: toksilisuse raskusastmed peavad põhinema Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide kehtival versioonil (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

¹ Sõltumata raskusest

² Etioloogia väljaselgitamiseks hinnata üksikasjalikult südamefunktsiooni ning ravida sellele vastavalt

Patsientide erirühmad

Lapsed

Tecentriq'u ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed intravenoosse atesolizumabi kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole 65-aastastel ja vanematel patsientidel vaja Tecentriq'u annust muuta (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Aasia patsiendid

Kuna uuringus IMpower150 täheldati Aasia patsientidel hematoloogiliste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust, on paklitakseeli soovitatav algannus 175 mg/m² iga kolme nädala järel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed on liiga vähesed, et teha järeldusi antud patsientide kohta.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Tecentriq'ü kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime skoor ≥ 2

NSCLC, TNBC, ES-SCLC, UC ravis teise valiku ravimi kasutamise ja HCC kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid ECOG sooritusvõime skooriga ≥ 2 (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Tähtis on ravimpreparaadi etiketilt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle välja kirjutatud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne).

Tecentriq'ü süstelahus ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena.

Enne manustamist tuleb Tecentriq'ü süstelahus külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini. Tecentriq'ü süstelahuse manustamiseelse kasutamise ja käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

Manustada 15 ml Tecentriq'ü süstelahust subkutaanselt reiepiirkonda ligikaudu 7 minuti jooksul. Soovitatav on kasutada subkutaanset infusioonikomplekti (nt tiibadega/liblikas). MITTE manustada patsiendile süsteemi jäänud jääkkogust.

Süstekohta tohib vahetada ainult vasaku ja parema reiepiirkonna vahel. Uus süste tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele varasemast süstekohast ja ravimit ei tohi kunagi süstida piirkonda, kus nahk on punetav, verevalumiga, hell või kõva. Ravikuuri käigus Tecentriq'ü süstelahusega on teiste subkutaanselt manustatavate ravimite süstimiseks eelistatav kasutada erinevaid süstekohti.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus atesolizumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed

Enamus atesolizumabiga ravi ajal ilmnunud immuunvahendatud kõrvaltoimeid olid pöörduvad ravi katkestamise või kortikosteroidravi ja/või toetava ravi alustamise järgselt. Täheldatud on rohkem kui ühte elundsüsteemi haaravaid immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad ilmneda pärast atesolizumabi viimase annuse manustamist.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb teostada põhjalik hindamine etioloogia kinnitamiseks või muude põhjuste välistamiseks. Kõrvaltoime raskusastme põhjal tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja manustada kortikosteroide. Kõrvaltoime taandumisel ≤ 1 . raskusastmeni tuleb kortikosteroidi annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Kliinilistest uuringutest piiratud hulgal saadud andmete põhjal patsientide kohta, kellel immuunvahendatud kõrvaltoimed ei allunud süsteemsele kortikosteroidravile, võib kaaluda teiste süsteemsete immunosupressantide manustamist.

Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada mis tahes 3. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoime korral, mis kordub, ning 4. raskusastme immuunvahendatud kõrvaltoimete korral, välja arvatud endokrinopaatiad, mis on hormoonasendusraviga kontrolli all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Olemasoleva autoimmuunhaigusega patsientide puhul näitavad jälgimisuuringute andmed, et neil võib olla suurenenud risk immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeks pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga võrreldes riskiga patsientidel, kellel ei ole eelnevalt autoimmuunhaigust. Lisaks esines olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemisi tihti, kuid need olid enamasti kerged ja allusid ravile.

Immuunvahendatud pneumoniit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pneumoniidi juhte, sealhulgas surmaga lõppenud juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immuunvahendatud pneumoniidi.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. raskusastme pneumoniidi tekkimisel ja alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui sümptomid taanduvad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui pneumoniit paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud hepatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hepatiidi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsust ja bilirubiinisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, regulaarselt atesolizumab-ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele.

Ilma HCC-ta patsientidel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada, kui 2. raskusastme kõrvalekalded (ALAT või ASAT $> 3...5$ x ULN või vere bilirubiinisaldus $> 1,5...3$ x ULN) püsib üle 5...7 päeva. Tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui kõrvaltoime paraneb raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul.

Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui maksafunktsiooni näitajad paranevad 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooloni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme kõrvalekallete korral (ALAT või ASAT $> 5,0$ x ULN või vere bilirubiinisaldus > 3 x ULN) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

HCC-ga patsientidel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada, kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb ravieelse normivahemikuga võrreldes $> 3... \leq 10$ x ULN või ravieelsest tasemest > 1 ULN... ≤ 3 x ULN tasemeni $> 5... \leq 10$ x ULN või ravieelsest tasemest $> 3... \leq 5$ x ULN tasemeni $> 8... \leq 10$ x ULN ning püsib üle 5...7 päeva, samuti tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. Kui kõrvaltoime paraneb astmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul.

Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui maksafunktsiooni näitajad paranevad 12 nädala jooksul astmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada juhul, kui ALAT-i või ASAT-i aktiivsus suureneb > 10 x ULN või üldbilirubiini sisaldus suureneb > 3 x ULN.

Immuunvahendatud koliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud kõhulahtisuse või koliidi juhte (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida koliidi nähtude ja sümptomite suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. või 3. raskusastme kõhulahtisuse (iste sageduse suurenemine ≥ 4 iste võrra ööpäevas võrreldes ravieelsega) või koliidi (sümptomaatilise) tekkimisel. Kui 2. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi sümptomid püsivad üle 5 päeva või korduvad, tuleb alustada ravi 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalendiga. 3. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel tuleb alustada ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral (eluohulik; näidustatud on kohene sekkumine) tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Arvestada tuleb võimaliku tüsistusega, milleks on koliidiga seotud seedetrakti perforatsioon.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud hüpotüreooosi, hüpertüreooosi, neerupealiste puudulikkust, hüpofüsiiti ja I tüüpi mellitidiabeeti, sealhulgas diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida endokrinopaatiate kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kilpnäärmetalitlust tuleb kontrollida enne atesolizumabiga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Patsientidel, kellel esinevad ravieelselt kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides, tuleb kaaluda sobivat ravi.

Asümptomaatilised patsiendid, kellel esinevad kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni testides, võivad atesolizumabi saada. Sümptomaatilise hüpotüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada vajadusel asendusravi kilpnäärmehormoonidega. Isoleeritud hüpertüreooosi korral võib kasutada asendusravi ilma kortikosteroidideta. Sümptomaatilise hüpertüreooosi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja vajadusel alustada ravi türeostaatilise ravimiga. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui sümptomid on kontrolli all ja kilpnäärmetalitlus paraneb.

Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne.

2. või 3. raskusastme hüpofüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoossete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti) ning vajadusel hormoonasendusravi. Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada ≥ 1 kuu jooksul. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas ning

patsiendi seisund on asendusraviga (kui see on vajalik) stabiilne. 4. raskusastme hüpfüsiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

I tüüpi melliitdiabeedi korral tuleb alustada ravi insuliiniga. ≥ 3 . raskusastme hüperglükeemia korral (paastuglukoos > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l) tuleb ravi atesolizumabiga katkestada. Ravi võib uuesti alustada, kui insuliini asendusraviga on saavutatud metaboolne kontroll.

Immuunvahendatud meningoentsefaliit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud meningoentsefaliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida meningiidi või entsefaliidi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme meningiidi või entsefaliidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Alustada tuleb ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Immuunvahendatud neuropaatiad

Atesolizumabi saavatel patsientidel on täheldatud müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillaini-Barré sündroomi teket, mis võib olla eluohtlik, ning näonärvihälvatust. Patsiente tuleb jälgida motoorse või sensoorse neuropaatia sümptomite suhtes.

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud müeliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida müeliidile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

Mis tahes raskusastme müasteenilise sündroomi/*myasthenia gravis*'e või Guillaini-Barré sündroomi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Kaaluda ravi alustamist süsteemsete kortikosteroididega (annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti).

1. või 2. raskusastme näonärvihälvatuse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja kaaluda ravi süsteemsete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti). Ravi tohib uuesti alustada ainult kõrvaltoime täieliku lahenemise korral. Ravi atesolizumabiga tuleb alaliselt lõpetada 3. või 4. raskusastme näonärvihälvatuse või mis tahes muu neuropaatia korral, mis ei parane täielikult atesolizumabi ravikatkestuse ajal.

2., 3. või 4. raskusastme müeliidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud pankreatiit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud pankreatiiti, kaasa arvatud seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ägedale pankreatiidile viitavate nähtude ja sümptomite suhtes.

≥ 3 . raskusastme seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemise ($> 2 \times$ ULN) või 2. või 3. raskusastme pankreatiidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi intravenoosete kortikosteroididega (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas metüülprednisolooni või ekvivalenti). Sümptomite paranemisel järgneb ravi prednisooni või ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui seerumi amülaasi- ja lipaasisaldus väheneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 või pankreatiidi sümptomid on paranenud ning kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme pankreatiidi või mis tahes raskusastme korduva pankreatiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud müokardiit

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud müokardiidi teket, sealhulgas surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Müokardiit võib olla ka müosiidi kliiniline ilming ning seda tuleb vastavalt ravida.

Kardiaalsete või kardiopulmonaalsete sümptomitega patsiente tuleb hinnata võimaliku müokardiidi suhtes, et tagada sobivate ravimeetmete rakendamine varajases staadiumis. Müokardiidi kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada kohe ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti, samuti on vajalik kohene kardioloogi konsultatsioon koos diagnostiliste uuringutega vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Kui müokardiidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ≥ 2 . astme müokardiidi korral ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Immuunvahendatud nefriit

Atesolizumabi kliinilistes uuringutes on täheldatud nefriiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni muutuste suhtes.

Ravi atesolizumabiga tuleb katkestada 2. raskusastme nefriidi tekkimisel ja alustada ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui nefriit paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 3. või 4. raskusastme nefriidi korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Immuunvahendatud müosiit

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud müosiidi teket, sealhulgas surmlõppega juhtusid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida müosiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Võimaliku müosiidiga patsiente tuleb jälgida müokardiidi nähtude suhtes.

Kui patsiendil tekivad müosiidi nähud ja sümptomid, tuleb rakendada hoolikat jälgimist ning suunata patsient hindamiseks ja raviks kohe spetsialisti konsultatsioonile. 2. või 3. raskusastme müosiidi tekkimisel tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja alustada ravi kortikosteroididega (1 kuni 2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas prednisooni või ekvivalenti). Kui sümptomid paranevad raskusastmeni ≤ 1 , tuleb kortikosteroidide annust astmeliselt vähendada vastavalt kliinilisele vajadusele. Ravi atesolizumabiga võib uuesti alustada, kui kõrvaltoime paraneb 12 nädala jooksul raskusastmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg-ni suukaudset prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. raskusastme või 3. raskusastme korduva müosiidi korral või kui kortikosteroidide annust ei ole võimalik 12 nädala jooksul pärast kõrvaltoime tekkimist vähendada annuseni ≤ 10 mg prednisooni ööpäevas, tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Rasket immuunvahendatud nahareaktsioonid

Atesolizumabi saavatel patsientidel on teatatud rasketest immuunvahendatud nahareaktsioonidest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR-id), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) juhtudest. Patsiente tuleb jälgida võimalike raskete nahareaktsioonide suhtes ja muud põhjused välistada. SCAR-ide kahtluse korral tuleb patsiendid suunata diagnoosi täpsustamiseks ja ravi määramiseks spetsialisti konsultatsioonile.

Kõrvaltoime raskusest lähtuvalt tuleb ravi atesolizumabiga katkestada 3. astme nahareaktsioonide korral ning alustada ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses 1 kuni 2 mg/kg kk prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. Ravi atesolizumabiga võib taasalustada, kui kõrvaltoime on 12 nädala jooksul taandunud astmeni ≤ 1 ja kortikosteroidide annust on vähendatud ≤ 10 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas. 4. astme nahareaktsioonide korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada ja manustada kortikosteroide.

SJS-i või TEN-i kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada. Kui SJS või TEN leiab kinnitust, tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada.

Ettevaatust tuleb rakendada juhul, kui atesolizumabi kasutamist kaalutakse patsiendil, kellel on eelnevalt tekkinud raske või eluohtlik nahareaktsioon varasema ravi ajal teiste immuunsüsteemi stimuleerivate vähivastaste ravimitega.

Immuunvahendatud perikardi häired

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud perikardi häireid, sh perikardiit, perikardi efusioon ja südametamponaad, mis mõnel juhul lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida perikardi häirete kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Arvatava 1. raskusastme perikardiidi korral tuleb ravi atesolizumabiga katkestada ja kohe konsulteerida kardioloogiga, et koostöös alustada seisundi diagnoosimist vastavalt kehtivale ravijuhendile. Arvatavate ≥ 2 . raskusastme häirete korral tuleb ravi atesolizumabiga lõpetada, alustada kohe ravi süsteemsete kortikosteroididega annuses, mis vastab 1...2 mg prednisoloonile või selle ekvivalendile kehakaalu kg kohta ööpäevas, ning kohe konsulteerida kardioloogiga, et koostöös alustada seisundi diagnoosimist vastavalt kehtivale ravijuhendile. Niipea kui perikardi häire diagnoos on tuvastatud, tuleb ≥ 2 . raskusastme perikardi häirete korral ravi atesolizumabiga jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos

Atesolizumabi saavatel patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH), sealhulgas surmlõppega juhtudest (vt lõik 4.8). HLH võimalusega tuleb arvestada juhul, kui tsütokiinide vabanemise sündroomi ilmingud on atüüpilised või pikaajalised. Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. HLH kahtluse korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada ning suunata patsient diagnoosi ja ravi täpsustamiseks erialaspetsialisti konsultatsioonile.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Atesolizumabi toimemehhanismi arvestades võivad tekkida muud immuunvahendatud kõrvaltoimed, sealhulgas mittenakkuslik tsüstiit.

Hinnake kõiki võimalikke immuunvahendatud kõrvaltoimeid, et vältida muud põhjused. Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes, ning kõrvaltoime raskuse alusel tuleb ravi muuta ja ravida kortikosteroididega vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2 ja lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Atesolizumabi kasutamisel on täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8).

Süstimisega seotud 1. või 2. raskusastmega reaktsioonide korral tuleb süstimise kiirust vähendada või süstimine katkestada. Infusiooniga seotud 3. või 4. raskusastmega reaktsioonide korral tuleb ravi atesolizumabiga alaliselt lõpetada. Infusiooniga seotud 1. või 2. raskusastmega reaktsioonidega patsiendid võivad ravi atesolizumabiga jätkata hoolika jälgimise tingimustes; kaaluda võib premedikatsiooni antipüreetikumi või antihistamiinidega.

Haigusspetsiifilised ettevaatusabinõud

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga metastaatilise mittelamerakulise NSCLC korral

Enne ravi alustamist peavad arstid hoolega hindama nelja ravimit – atesolizumabi, bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiini – sisaldava raviskeemi kombineeritud riske (vt lõik 4.8).

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis nab-paklitakseeliga metastaatilise TNBC korral

Atesolizumabi ja nab-paklitakseeliga ravi ajal tekkivad neutroopenia ja perifeersed neuropaatiad võivad olla nab-paklitakseeliga ravi katkestamise järgselt pöörduvad. Ravimiga seotud spetsiifiliste ettevaatusabinõude ja vastunäidustuste kohta peavad arstid lugema nab-paklitakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest.

Atesolizumabi kasutamine eelnevalt ravimata UC-ga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu

Uuringu IMvigor210 kohordi 1 populatsiooni ravieelsed ja prognostilised haigustunnused olid üldiselt võrreldavad patsientidega, kellele tsisplatiinravi peetakse sobimatuks, kuid sobilik on karboplatiini sisaldav kombineeritud keemiaravi. Puuduvad piisavad andmed patsientide alarühma kohta, kellele igasugune keemiaravi on sobimatu; seetõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast võimaliku riski ja kasu suhte hoolikat individuaalset hindamist.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga

Olulisest kliinilisest uuringust IMpower150 arvati välja NSCLC-ga patsiendid, kellel esines kuvauuringul selge kasvaja infiltratsioon rindkere suurtesse veresoontesse või kopsukollete selge kavitatsioon, pärast mitmete surmaga lõppenud kopsuverejooksu juhtude ilmumist, mis on bevatsizumab-ravi teadaolev riskifaktor.

Andmete puudumise tõttu peab atesolizumabi nendel patsientidel kasutama ettevaatusega pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist iga patsiendi puhul.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga EGFR+ NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud erlotiniibi+bevatsizumabi kasutamise ajal

Uuringus IMpower150 puuduvad andmed atesolizumabi efektiivsuse kohta kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga EGFR+ patsientidel, kelle haigus on eelnevalt progresseerunud erlotiniibi+bevatsizumabi kasutamise ajal.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabiga HCC korral

Väga vähe andmeid on saadud atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravitud HCC-ga patsientide kohta, kellel on Child-Pugh' B maksahaigus, ning hetkel ei ole andmeid HCC-ga patsientide kohta, kellel on Child-Pugh' C maksahaigus.

Bevatsizumabiga ravi saavatel patsientidel on suurenenud risk verejooksu tekkeks ning atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravitud HCC-ga patsientidel on teatatud raske seedetrakti verejooksu juhtudest, sealhulgas surmlõppest. HCC-ga patsiendid peavad enne atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsiooniga ravi alustamist läbima söögitoru veenilaiendite skriiningu ja järgneva ravi vastavalt kliinilisele ravipraktikale. Ravi bevatsizumabiga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kellel tekib kombinatsioonravi kasutamisel 3. või 4. astme verejooks. Palun vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtte.

Atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi ajal võib tekkida melliitdiabeet. Arstid peavad kontrollima vere glükoosisisaldust enne atesolizumabi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt kliinilisele vajadusele.

Atesolizumabi kasutamine monoterapijana metastaatilise NSCLC esmavaliku raviks

Enne esmavaliku ravi alustamist monoterapijana NSCLC-ga patsientidel peavad arstid arvestama atesolizumabi toime hilisema algusega. Atesolizumabi kasutamisel täheldati 2,5 kuu jooksul pärast randomiseerimist suuremat surmade arvu kui kemoterapia puhul, millele järgnes atesolizumabi

pikaajaline kasu elulemusele. Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei õnnestunud kindlaks teha (vt lõik 5.1).

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendid

Kliinilistest uuringutest jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: anamneesis autoimmuunhaigus, anamneesis pneumoniit, aktiivsed ajumetastaasid, HIV, B- või C-hepatiit (ilma HCC-ta patsientidel), oluline kardiovaskulaarne haigus ning ebapiisav hematoloogiline ja märklaudorgani funktsioon. Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, samuti patsiendid, kellele oli 2 nädala jooksul enne uuringuravi alustamist manustatud ravieesmärgil suukaudseid või intravenoosseid antibiootikume.

Patsiendi kaart

Raviarst peab patsiendiga arutama Tecentriq' u raviga seotud riske. Patsiendile antakse patsiendi kaart, mida tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atesolizumabiga ei ole nõuetekohaseid farmakokineetiliste koostoimete uuringuid läbi viidud. Kuna atesolizumab elimineeritakse vereringest katabolismi teel, ei ole metaboolseid koostoimeid oodata.

Enne atesolizumabiga ravi alustamist tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamist, sest need võivad mõjutada atesolizumabi farmakodünaamilist toimet ja efektiivsust. Kuid süsteemseid kortikosteroidide või teisi immunosupressante võib kasutada immuunvahendatud kõrvaltoimete raviks pärast atesolizumab-ravi alustamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid atesolizumab-ravi ajal ja 5 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Atesolizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole arengu- ega reproduktsiooniuuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine hiire tiinuse mudelites võib viia areneva loote immuunvahendatud äratõukeni, mis lõpeb loote surmaga (vt lõik 5.3). Need tulemused näitavad ravimi toimemehhanismil põhinevat võimalikku riski, et atesolizumabi manustamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustust, sh abortide või surnultsündide esinemissageduse suurenemist.

Inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri ja atesolizumab on IgG1; seetõttu võib atesolizumab üle kanduda emalt lootele.

Atesolizumabi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi atesolizumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas atesolizumab eritub rinnapiima. Atesolizumab on monoklonaalne antikeha, mille puhul on oodata sisaldust ternespiimas ja järgnevat väikest sisaldust rinnapiimas. Ei saa välistada riski vastsündinutele/imikutele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq'uga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Atesolizumabi võimaliku toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Atesolizumabiga ei ole reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud, kuid 26-nädalase korduvtoksilisuse uuringu põhjal oli atesolizumabil toime menstruaaltsüklikele hinnanguliste AUC väärtuste juures, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad väärtustest, mis saavutatakse soovitatava annuse kasutamisel, ning see toime oli pöörduv (vt lõik 5.3). Puudus mõju meeste reproduktiivorganitele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Väsimusega patsientidel on soovitatav mitte juhtida autot ega töötada masinatega kuni sümptomite taandumiseni (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Atesolizumabi ohutus monoterapias põhineb koondandmetel, mis saadi 4739-lt erinevat tüüpi kasvajatega patsiendilt, kellele manustati atesolizumabi intravenoosselt, ning 247-lt NSCLC-ga patsiendilt, kellele manustati atesolizumabi subkutaanselt. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 10%) olid väsimus (29,9%), söögiisu vähenemine (20,0%), lööve (20,0%), iiveldus (19,4%), kõhulahtisus (18,4%), pürektsia (18,3%), köha (18,1%), liigesevalu (16,6%), hingeldus (16,4%), sügelus (13,7%), asteenia (12,9%), seljavalu (12,5%), oksendamine (11,9%), kuseteede infektsioon (11,1%) ja peavalu (10,5%).

Intravenoosse atesolizumabi ohutust kombinatsioonis teiste ravimitega on hinnatud 4535-l patsiendil erinevate kasvajatüüpide puhul. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid aneemia (36,8%), neutropeenia (36,6%), iiveldus (35,5%), väsimus (33,1%), alopeetsia (28,1%), lööve (27,8%), kõhulahtisus (27,6%), trombotsütopeenia (27,1%), kõhukinnisus (25,8%), söögiisu vähenemine (24,7%) ja perifeerne neuropaatia (24,4%).

Tecentriq' u süstelahuse ohutusprofiil oli üldiselt sarnane intravenoosse ravimvormi puhul teadaoleva ohutusprofiiliga; täiendavaks kõrvaltoimeks oli süstekoha reaktsioon (4,5% subkutaanse Tecentriq' u rühmas vs. 0% intravenoosse atesolizumabi rühmas).

Atesolizumabi kasutamine NSCLC adjuvantravina

Atesolizumabi ohutusprofiil adjuvantravina mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientide populatsioonis (IMpower010) oli üldiselt kooskõlas üldises monoterapias koondpopulatsioonis täheldatud ohutusprofiiliga kaugelearenenud haiguse korral. Siiski oli uuringus IMpower010 immuunvahendatud kõrvaltoimete esinemissagedus atesolizumabi rühmas 51,7%, võrreldes 38,4%-ga monoterapias koondpopulatsioonis kaugelearenenud haiguse korral. Uusi immuunvahendatud kõrvaltoimeid adjuvantravi korral ei tuvastatud.

Atesolizumabi kasutamine kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga

NSCLC esmavaliku ravi uuringus (IMpower150) täheldati kõrvaltoimete üldist suuremat esinemissagedust neljast ravimist (atesolizumab, bevatsizumab, paklitakseel ja karboplatiin) koosneva raviskeemi kasutamisel võrreldes atesolizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga, sh 3. ja 4. raskusastme juhud (63,6% vs. 57,5%), 5. raskusastme juhud (6,1% vs. 2,5%), atesolizumabiga seoses erilist huvi pakkuvad kõrvaltoimed (52,4% vs. 48,0%), samuti mis tahes uuringuravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (33,8% vs. 13,3%). Iiveldus, kõhulahtisus, stomatiit, väsimus, palavik, limaskestapõletik, söögiisu vähenemine, kaalulangus, hüpertensioon ja proteiinuuria olid kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini ($\geq 5\%$ erinevus) patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga. Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini atesolizumabi, bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiini

rühmas, olid ninaverejooks, verikõha, tserebrovaskulaarne sündmus, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhud.

Lisateave tõsiste kõrvaltoimete kohta on toodud lõigus 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on atesolizumabi (intravenoosne ja subkutaanne) manustamisel monoterapijana ja osana kombinatsioonravist täheldatud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Atesolizumabi või keemiaravimite eraldi kasutamisel teadaolevalt esinevad kõrvaltoimed võivad ilmned ka nende ravimite kombineeritud kasutamisel, isegi kui neid kõrvaltoimeid ei ole kirjeldatud kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3: Atesolizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte

Atesolizumabi monoterapia		Atesolizumab osana kombinatsioonravist
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	kuseteede infektsioon ^a	kopsuinfektsioon ^b
Sage		sepsis ^{aj}
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage		aneemia, trombotsütopeenia ^d , neutropeenia ^e , leukopeenia ^f
Sage	trombotsütopeenia ^d	lümfopenia ^g
Harv	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos	hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
Immuunsüsteemi häired		
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon ^h	infusiooniga seotud reaktsioon ^h
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage		hüpotüreos ⁱ
Sage	hüpotüreos ⁱ , hüpertüreos ^j	hüpertüreos ^j
Aeg-ajalt	melliitdiabeet ^k , neerupealiste puudulikkus ^l	
Harv	hüpofüsiit ^m	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	söögiisu vähenemine	söögiisu vähenemine
Sage	hüpokaleemia ^{ae} , hüponatreemia ^{af} , hüperglükeemia	hüpokaleemia ^{ae} , hüponatreemia ^{af} , hüpomagneseemia ⁿ

Atesolizumabi monoterapia		Atesolizumab osana kombinatsioonravist
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	peavalu	perifeerne neuropaatia ^o , peavalu
Sage		sünkoop, pearinglus
Aeg-ajalt	Guillaini-Barré sündroom ^p , meningoentsefaliit ^q	
Harv	müasteeniline sündroom ^r , näonärvihalvatus, müeliit	näonärvihalvatus
Silma kahjustused		
Harv	uveiit	
Südame häired		
Sage	perikardi häired ^{ao}	
Aeg-ajalt		perikardi häired ^{ao}
	Harv	müokardiit ^s
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		hüpertensioon ^{ai}
Sage	hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	hingeldus, köha	hingeldus, köha, nasofarüngiit ^{am}
Sage	pneumoniit ^t , hüpoksia ^{ag} , nasofarüngiit ^{am}	düsfoonia
Seedetrakti häired		
Väga sage	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ^u	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ^u , kõhukinnisus
Sage	koliit ^v , kõhuvalu, düsfaagia, orofarüingeaalne valu ^w , suukuivus	stomatiit, düsgeusia
Aeg-ajalt	pankreatiit ^x	
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine, hepatiit ^y	ASAT-i aktiivsuse suurenemine, ALAT-i aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	lööve ^z , sügelus	lööve ^z , sügelus, alopeetsia ^{ah}
Sage	naha kuivus	
Aeg-ajalt	rasked nahareaktsioonid ^{ak} , psoriaas ^{an}	rasked nahareaktsioonid ^{ak} , psoriaas ^{an}
Harv	pemfigoid	pemfigoid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	liigesevalu, seljavalu	liigesevalu, lihaste ja luustiku valu ^{aa} , seljavalu

Atesolizumabi monoterapia		Atesolizumab osana kombinatsioonravist
Sage	lihaste ja luustiku valu ^{aa}	
Aeg-ajalt	müosiit ^{ab}	
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	vere kreatiniinisalduse suurenemine ^c	proteinuuria ^{ac} , vere kreatiniinisalduse suurenemine ^c
Aeg-ajalt	nefriit ^{ad}	
Teadmata	mittenakkuslik tsüstiit ^{al}	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	palavik, väsimus, astenia	palavik, väsimus, astenia, perifeersed tursed
Sage	gripitaoline haigus, külmavärinad, süstekoha reaktsioon ^{ap}	
Uuringud		
Sage		alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres

^a Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kuseteede infektsioon, tsüstiit, põelonefriit, *Escherichia* kuseteede infektsioon, bakteriaalne kuseteede infektsioon, neerupõletik, äge põelonefriit, krooniline põelonefriit, põeliit, neeruabstsess, streptokokiline kuseteede infektsioon, uretriit, kuseteede seeninfektsioon, pseudomonase põhjustatud kuseteede infektsioon.

^b Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kopsupõletik, bronhiit, alumiste hingamisteede infektsioon, infektsioosne pleuraefusioon, trahheobronhiit, atüüpiline pneumoonia, kopsuabstsess, kroonilise obstruktiivse hingamisteede haiguse infektsioosne ägenemine, parakantseroosne pneumoonia, püopneumotooraks, pleura infektsioon, protseduurijärgne pneumoonia.

^c Hõlmab vere kreatiniinisalduse suurenemise, hüperkreatinineemia teateid.

^d Hõlmab trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemise teateid.

^e Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine, febriline neutropeenia, neutropeeniline sepsis, granulotsütopeenia.

^f Hõlmab valgevereliblede arvu vähenemise, leukopeenia teateid.

^g Hõlmab lümfopeenia, lümfotsüütide arvu vähenemise teateid.

^h Hõlmab infusiooniga seotud reaktsiooni, tsütokiini vabanemise sündroomi, ülitundlikkuse ja anafülaksia teateid.

ⁱ Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: positiivne kilpnäärme vastaste antikehade leid, autoimmuunne hüpotüreos, autoimmuunne türeoidiit, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse kõrvalekalded veres, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres, eutüroidhaiguse sündroom, struuma, hüpotüreos, immuunvahendatud hüpotüreos, müksödeem, müksödeemiline kooma, primaarne hüpotüreos, kilpnäärme häire, kilpnäärmehormoonide sisalduse vähenemine, kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni analüüsides, türeoidiit, äge türeoidiit, türoksiini sisalduse vähenemine, vaba türoksiini sisalduse vähenemine, vaba türoksiini sisalduse suurenemine, türoksiini sisalduse suurenemine, trijoodtüroniini sisalduse vähenemine, vaba trijoodtüroniini sisalduse kõrvalekalded, vaba trijoodtüroniini sisalduse vähenemine, vaba trijoodtüroniini sisalduse suurenemine, latentne türeoidiit, krooniline türeoidiit.

^j Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpertüreos, Basedowi tõbi, endokriinne oftalmopaatia, eksoftalm.

^k Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: melliitdiabeet, 1. tüüpi melliitdiabeet, diabeetiline ketoatsidoos, ketoatsidoos.

- ¹ Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: neerupealiste puudulikkus, kortikotropiini sisalduse vähenemine veres, glükokortikoidide defitsiit, primaarne neerupealiste puudulikkus, sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus.
- ^m Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: hüpofüsiit, kehatemperatuuri regulatsiooni häire.
- ⁿ Hõlmab hüpomagneseemia, vere magneesiumisisalduse vähenemise teateid.
- ^o Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: perifeerne neuropaatia, autoimmuunne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia, vöötohatis, perifeerne motoorne neuropaatia, neuralgiline amüotroofia, perifeerne sensomotoorne neuropaatia, toksiline neuropaatia, aksonaalne neuropaatia, lumbosakraalne pleksopaatia, neuropaatiline artropaatia, perifeerse närvisüsteemi infektsioon, neuriit, immuunvahendatud neuropaatia.
- ^p Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: Guillaini-Barré sündroom, demüeliniseeriv polüneuropaatia.
- ^q Hõlmab entsefaliidi, autoimmuunse entsefaliidi, meningiidi, fotofoobia teateid.
- ^r Hõlmab *myasthenia gravis*'e teateid.
- ^s Hõlmab müokardiidi, autoimmuunse müokardiidi ja immuunvahendatud müokardiidi teateid.
- ^t Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: pneumoniit, kopsu infiltratsioon, bronhioliit, immuunvahendatud pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, alveoliit, kopsuvarjustus, kopsukahjustus, kiirituspneumoniit.
- ^u Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: kõhulahtisus, roojapakitsus, sage roojamine, hemorraagiline kõhulahtisus, seedetrakti hüperperistaltika.
- ^v Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: koliit, autoimmuunne koliit, isheemiline koliit, mikroskoopiline koliit, haavandiline koliit, diversioonkoliit, immuunvahendatud enterokoliit.
- ^w Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: orofarüngeaalne valu, orofarüngeaalne ebamugavustunne, kurguärritus.
- ^x Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: autoimmuunne pankreatiit, pankreatiit, äge pankreatiit, lipaasisalduse suurenemine, amülaasisalduse suurenemine.
- ^y Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: astsiit, autoimmuunne hepatiit, hepatotsellulaarne vigastus, hepatiit, äge hepatiit, toksiline hepatiit, hepatotoksilisus, maksahaigus, ravimi poolt indutseeritud maksakahjustus, maksapuudulikkus, maksa steatoos, maksalesioonid, söögitoru vaariksise verejooks, söögitoru veenilaiendid.
- ^z Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: akne, pustuloosne akne, vill, verivill, dermatiit, akneformne dermatiit, allergiline dermatiit, ekfoliatiivne dermatiit, ravimlööve, ekseem, infitseerunud ekseem, erüteem, silmalau erüteem, silmalau lööve, fikseerunud lööve, follikuliit, furunkul, käte dermatiit, huulevill, suuõõne verivill, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, pemfigoid, lööve, erütematoosne lööve, follikulaarne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, papuloskvamooosne lööve, sügelev lööve, pustuloosne lööve, vesikulaarne lööve, skrootumi dermatiit, seborroiline dermatiit, naha ekfoliatsioon, nahakahjustus, nahahaavand, aavand.
- ^{aa} Hõlmab lihas-skeleti valu, müalgia, luuvalu teateid.
- ^{ab} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: müosiit, rabdomüolüüs, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, lihase abstsess, müoglobiini esinemine uriinis.
- ^{ac} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: proteiinuuria, valgu leid uriinis, hemoglobiinuuria, kõrvalekalded uriini analüüsitulemustest, nefrootiline sündroom, albumiinuuria.
- ^{ad} Hõlmab teateid nefriidi, autoimmuunse nefriidi, Henoch-Schönleini purpuriga kaasneva nefriidi, paraneoplastilise glomerulonefriidi, tubulointerstitsiaalse nefriidi tekkest.
- ^{ae} Hõlmab teateid hüpokaleemia, vere kaaliumisisalduse vähenemise tekkest.
- ^{af} Hõlmab teateid hüponatreemia, vere naatriumisisalduse vähenemise tekkest.
- ^{ag} Hõlmab teateid hüpoksia, hapnikusaturatsiooni vähenemise, pO₂ vähenemise tekkest.
- ^{ah} Hõlmab teateid alopeetsia, madaroose, areaatse alopeetsia, täieliku alopeetsia, hüpotrihhoosi tekkest.
- ^{ai} Hõlmab teateid hüpertensiooni, vererõhu tõusu, hüpertensiivse kriisi, süstoolse vererõhu tõusu, diastoolse hüpertensiooni, ebapiisavalt kontrollitud vererõhu, hüpertensiivse retinopaatia, hüpertensiivse nefropaatia, essentsiaalse hüpertensiooni, ortostaatilise hüpertensiooni tekkest.
- ^{aj} Hõlmab teateid sepsise, septilise šoki, urosepsise, neutropeenilise sepsise, pulmonaalse sepsise, bakteriaalse sepsise, *Klebsiella* sepsise, abdominaalse sepsise, *Candida* sepsise, *Escherichia* sepsise, pseudomonase sepsise, stafülokokk-sepsise tekkest.

^{ak} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: bulloosne dermatiit, eksfoliatiivne lööve, multiformne erüteem, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, toksiline nahalööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha vaskuliit.

^{al} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: mittenakkuslik tsüstiit ja immuunvahendatud tsüstiit.

^{am} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, ninakinnisus ja vesine nohu.

^{an} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: psoriaas, psoriasiformne dermatiit, tilkpsoriaas.

^{ao} Hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: perikardiit, perikardi efusioon, südametamponaad ja konstriktiivne perikardiit.

^{ap} Teatatud uuringus väljaspool koondandmestikku (subkutaanse manustamisega seotud).

Esinemissagedus põhineb Tecentriq'ü süstelahuse kasutamisel uuringus IMscin001 ja hõlmab teateid järgmistest kõrvaltoimetest: süstekoha reaktsioon, süstekoha valu, süstekoha punetus ja süstekoha lööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevalt on toodud teave kliinilistes uuringutes atesolizumabi monoterapiat kasutamisel esinenud oluliste kõrvaltoimete kohta (vt lõik 5.1). Teave oluliste kõrvaltoimete kohta atesolizumabi kasutamisel osana kombinatsioonravist on toodud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes atesolizumabi monoterapiaga. Nende kõrvaltoimete puhul ettenähtud tegutsemisjuhiseid on kirjeldatud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

Pneumoniit tekkis 2,9%-l (138/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 138 patsiendi hulgas täheldati kahte surmajuhtu. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,0 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 29,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1,8 kuud (vahemik: 1 päev kuni 27,8+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pneumoniidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 32 patsienti (0,7%). Pneumoniidi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 1,7%-l (80/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud hepatiit

Hepatiit tekkis 1,7%-l (81/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 81 patsiendi seas esines kaks surmajuhtumit. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 18,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1,9 kuud (vahemik: 1 päev kuni 32,4+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Hepatiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 16 patsienti (0,3%). Hepatiidi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 0,6%-l (27/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud koliit

Koliit tekkis 1,2%-l (59/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,9 kuud (vahemik: 15 päeva kuni 17,2 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 50,2+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Koliidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 22 patsienti (0,5%). Koliidi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 0,6%-l (27/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Kilpnäärmehäired

Hüpotüreoos tekkis 8,4%-l (400/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,2 kuud (vahemik: 1 päev kuni 34,5 kuud). Hüpotüreoos tekkis 17,4%-l (86/495) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat NSCLC adjuvantravina. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,0 kuud (vahemik: 22 päeva kuni 11,8 kuud).

Hüpertürees tekis 2,4%-l (114/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 2,76 kuud (vahemik: 1 päev kuni 24,3 kuud). Hüpertürees tekis 6,5%-l (32/495) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat NSCLC adjuvantravina. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 2,8 kuud (vahemik: 1 päev kuni 9,9 kuud).

Neerupealiste puudulikkus

Neerupealiste puudulikkus tekis 0,5%-l (23/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 6,3 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 21,4 kuud). Neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 5 patsienti (0,1%). Neerupealiste puudulikkuse tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 0,4%-l (19/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Hüpfüsiit

Hüpfüsiit tekis 0,1%-l (5/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 6,9 kuud (vahemik: 24 päeva kuni 13,7 kuud). Neli (< 0,1%) patsienti vajas ravi kortikosteroididega ja ravi atesolizumabiga lõpetas üks (< 0,1%) patsient.

Hüpfüsiit tekis 0,8%-l (3/393) patsientidest, kes said atesolizumabi koos bevatsizumabi, paklitakseeli ja karboplatiiniga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 7,7 kuud (vahemik: 5,0...8,8 kuud). Kaks patsienti vajasis ravi kortikosteroididega.

Hüpfüsiit tekis 0,4%-l (2/473) patsientidest, kes said atesolizumabi koos nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,2 kuud (vahemik: 5,1...5,3 kuud). Mõlemad patsiendid vajasisid ravi kortikosteroididega.

Melliitdiabeet

Melliitdiabeet tekis 0,5%-l (26/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,4 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 29,0 kuud). Melliitdiabeedi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga < 0,1% (3/4739) patsientidest.

Melliitdiabeet tekis 2,0%-l (10/493) HCC-ga patsientidest, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabiga. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,4 kuud (vahemik: 1,2 kuud kuni 8,3 kuud). Melliitdiabeedi tõttu ei olnud vaja ravi atesolizumabiga lõpetada.

Immuunvahendatud meningoentsefaliit

Meningoentsefaliit tekis 0,5%-l (22/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 16 päeva (vahemik: 1 päev kuni 12,5 kuud). Kestuse mediaan oli 24 päeva (vahemik: 6 päeva kuni 14,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust).

Meningoentsefaliidi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada 0,3%-l (12/4739) atesolizumabi saanud patsientidest ja kaheksa patsienti (0,2%) lõpetasid ravi atesolizumabiga.

Immuunvahendatud neuropaatiad

Guillaini-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia

Guillaini-Barré sündroom ja demüeliniseeriv polüneuropaatia tekkisid 0,1%-l (6/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,1 kuud (vahemik: 18 päeva kuni 8,1 kuud). Kestuse mediaan oli 8,0 kuud (vahemik: 18 päeva kuni 24,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Guillaini-Barré sündroomi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 1 patsient (< 0,1%). Guillaini-Barré sündroomi tõttu oli vaja kortikosteroidide kasutada < 0,1%-l (3/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud näonärvihalvatus

Näonärvihalvatus tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aeg oli 29 päeva. Kestus oli 1,1 kuud. Kõrvaltoime tõttu ei olnud vaja kortikosteroide kasutada ega ravi atesolizumabiga lõpetada.

Immuunvahendatud müeliit

Müeliit tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aeg oli 3 päeva. Kõrvaltoime tõttu oli vaja kasutada kortikosteroide, kuid ravi atesolizumabiga ei olnud vaja lõpetada.

Müasteeniline sündroom

Myasthenia gravis tekkis < 0,1%-l (1/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud ajavahemik oli 1,2 kuud.

Immuunvahendatud pankreatiit

Pankreatiit, sealhulgas amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine tekkis 0,8%-l (37/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,5 kuud (vahemik: 1 päev kuni 24,8 kuud). Kestuse mediaan oli 1 kuu (vahemik: 3 päeva kuni 40,4+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Pankreatiidi tõttu lõpetas atesolizumab-ravi 3 (< 0,1%) patsienti. Pankreatiidi tõttu oli vaja kortikosteroide kasutada 0,1%-l (7/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest.

Immuunvahendatud müokardiit

Müokardiit tekkis < 0,1%-l (4/4739) patsientidest, kes said atesolizumabiga monoterapiat. NSCLC adjuvantravi korral esines 4 patsiendi seas üks surmajuhtum. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,4 kuud (vahemik: 1,5 kuni 4,9 kuud). Kestuse mediaan oli 15 päeva (vahemik: 12 päeva kuni 2,8 kuud). Müokardiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 3 patsienti (< 0,1%). Kortikosteroide vajas kaks patsienti (< 0,1%).

Immuunvahendatud nefriit

Nefriit tekkis 0,2%-l (11/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 5,1 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 17,5 kuud). Nefriidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 5 patsienti (0,1%). Kortikosteroide oli vaja kasutada viiel patsiendil (0,1%).

Immuunvahendatud müosiit

Müosiit tekkis 0,5%-l (25/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 3,5 kuud (vahemik: 12 päeva kuni 11,5 kuud). Kestuse mediaan oli 3,2 kuud (vahemik: 9 päeva kuni 51,1+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Müosiidi tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 6 patsienti (0,1%). Kortikosteroide vajas seitse patsienti (0,1%).

Rasked immuunvahendatud nahareaktsioonid

Rasked nahareaktsioonid (SCAR-id) tekkisid 0,6%-l (30/4739) patsientidest, kes said atesolizumabi monoterapiat. 30 patsiendist ühel esines surmaga lõppenud reaktsioon. Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 4,8 kuud (vahemik: 3 päeva kuni 15,5 kuud). Kestuse mediaan oli 2,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 37,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). SCAR-ide tõttu lõpetas ravi atesolizumabiga 3 patsienti (< 0,1%). SCAR-ide tõttu vajas ravi süsteemsete kortikosteroididega 0,2% (9/4739) atesolizumabi monoterapiat saavatest patsientidest.

Immuunvahendatud perikardi häired

Perikardi häireid esines 1,0%-l (48/4739) atesolizumabi monoterapiat saanud patsientidest. Avaldumisaja mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 6 päeva kuni 17,5 kuud). Kestuse mediaan oli 1,4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 51,5+ kuud; + tähistab tsenseeritud väärtust). Perikardi häirete tõttu katkestati ravi Tecentriq'uga 3 (< 0,1%) patsiendil. Perikardi häireid, mille tõttu oli vaja kasutada kortikosteroide, esines 0,1%-l (7/4739) patsientidest.

Immunogeensus

Subkutaanne ravimvorm

Uuringus IMscin001 oli pärast 2,8-kuulist ravi kestuse mediaani ravist tingitud atesolizumabivastaste antikehade esinemissagedus subkutaanse ja intravenoosse Tecentriq'uga ravitud patsientide seas võrreldav (vastavalt 19,5% [43/221] ja 13,9% [15/108]). Ravist tingitud rHuPH20-vastaste antikehade esinemissagedus subkutaanse Tecentriq'uga ravitud patsientide seas oli 5,4% (12/224). rHuPH20-vastaste antikehade tekke kliiniline tähtsus pärast ravi Tecentriq'u süstelahusega on teadmata.

Intravenoosne ravimvorm

Arvukate II ja III faasi uuringute lõikes tekkisid ravist tingitud ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADAd) 13,1...54,1%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekkisid ravist tingitud ADAd, oli üldjuhul uuringueelselt kehvem tervis ja raskemad haigustunnused. Selline uuringueelse üldseisundi ja haigustunnuste tasakaalustamatus võib takistada FK, efektiivsuse ja ohutuse analüüside tõlgendamist. Et hinnata ADAd mõju efektiivsusele, viidi läbi eksperimentaalanalüüsid, milles korrigeeriti uuringueelse üldseisundi ja haigustunnuste tasakaalustamatus. Need analüüsid ei välistanud võimalikku vähenenud efektiivsuskasu patsientidel, kellel tekkisid ADAd, võrreldes patsientidega, kellel ADAsid ei tekkinud. Aja mediaan ADAd tekkeni jäi vahemikku 3 nädalat kuni 5 nädalat.

Atesolizumabi monoterapiat (N=3460) ja kombinatsioonravi (N=2285) saanud patsientide koondandmebaasi lõikes täheldati vastavalt järgmisi kõrvaltoimete esinemissagedusi ADA-positiivsete populatsioonis võrreldes ADA-negatiivsete populatsiooniga: 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed 46,2% vs. 39,4%, tõsised kõrvaltoimed 39,6% vs. 33,3%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed 8,5% vs. 7,8% (monoterapia); 3. kuni 4. astme kõrvaltoimed 63,9% vs. 60,9%, tõsised kõrvaltoimed 43,9% vs. 35,6%, ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed 22,8% vs. 18,4% (kombinatsioonravi). Siiski ei saa olemasolevate andmete alusel teha kindlaid järeldusi võimaliku kõrvaltoimete mustri kohta.

Lapsed

Atesolizumabi ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. 69 lapse (vanuses < 18 aastat) osalusega kliinilises uuringus uusi ohutussignaale ei täheldatud ning ravimi ohutusprofiil oli võrreldav täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad

65-aastaste ja vanemate ning nooremate atesolizumabi (intravenoosne või subkutaanne) monoterapiat saanud patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuse osas. Uuringus IMpower150 oli vanus \geq 65 aastat seotud suurema riskiga kõrvaltoimete tekkeks patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis bevatsizumabi, karboplatiini ja paklitakseeliga.

Uuringutest IMpower150, IMpower133, IMpower110 ja IMscin001 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta saadud andmeid on järelduste tegemiseks liiga piiratud hulgal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atesolizumabi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolega jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakvastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, Pd-1/pd1-1 (programmeeritud rakusurma valk 1/surmaligand 1) inhibiitorid. ATC-kood: L01FF05.

Tecentriq' u süstelahus sisaldab toimeainet atesolizumabi ning selle subkutaansel manustamisel avaldub selle ravimpreparaadi ja rekombinantse inimese hüaluronidaasi (rHuPH20; ensüüm, mis suurendab sama ravimpreparaadi koostisse kuuluvate ainete dispersiooni ja imendumist) terapeutiline toime.

Toimemehhanism

Programmeeritud rakusurm-ligand 1 (PD-L1) võib olla ekspresseeritud kasvajakarakudel ja/või kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel ning see võib soodustada kasvajakvastase immuunvastuse inhibeerimist kasvaja mikrokeskkonnas. PD-L1 seondumine T-rakkudel ja antigeneeni esitlevatel rakkudel leiduvate PD-1 ja B7.1 retseptoritega pärsib tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist.

Atesolizumab on Fc-modifikatsiooniga humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis seondub otseselt PD-L1-ga, blokeerides selle interakteerumist PD-1 ja B7.1 retseptoritega. Selle tulemusel lõppeb PD-L1/PD-1 vahendatud immuunvastuse inhibeerimine, sh reaktiveerub kasvajakvastane immuunvastus, kutsumata esile antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust. Atesolizumab ei mõjuta PD-L2/PD-1 interaktsioone, lubades PD-L2/PD-1 vahetatud inhibeerivatele signaalidel püsida.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uroteliaalne kartsinoom

Intravenoosne ravimvorm

IMvigor211 (GO29294): randomiseeritud uuring lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring (IMvigor211) viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes keemiaraviga (uurija valikul vinfluniin, dotsetakseel või paklitakseel) lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud

elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosuppressante. Kasvaja hindamised tehti iga 9 nädala järel esimese 54 nädala jooksul ja seejärel iga 12 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alarühmade määratlemiseks järgnevalt kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasati kokku 931 patsienti. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või keemiaravi. Randomiseerimine stratifitseeriti keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi. Prognostilisteks riskifaktoriteks olid eelmisest keemiaravist kulunud aeg < 3 kuud, ECOG sooritusvõime skoor > 0 ja hemoglobiinisisaldus < 10 g/dl.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Vinfluniini manustati annuses 320 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Paklitakseeli manustati annuses 175 mg/m² intravenoosse infusiooni teel 3 tunni jooksul iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,8 kuud atesolizumabi rühmas, 2,1 kuud vinfluniini ja paklitakseeli rühmades ning 1,6 kuud dotsetakseeli rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik: 31...88) ja 77,1% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (72,1%), 53,9% keemiaravi rühma patsientidest said vinfluniini, 71,4%-l patsientidest oli vähemalt üks halb prognostiline riskifaktor ja 28,8%-l esinesid ravieelselt maksametastaasid. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (45,6%) või 1 (54,4%). Kusepõis oli esmane kasvajapaige 71,1%-l patsientidest ning 25,4%-l patsientidest oli ülemiste kuseteede UC. 24,2% patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platiinapreparaati sisaldavat adjuvant- või neoadjuvantravi ja kelle haigus oli progresseerunud 12 kuu jooksul.

Uuringu IMvigor211 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja on üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad, mida hindas uurija RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1 alusel, on objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR). Võrdlusi OS-i suhtes ravirühma ja kontrollrühma vahel IC2/3, IC1/2/3 ja ITT (*intention-to-treat*, st kõik osalejad) populatsioonides testiti hierarhilist fikseeritud järjestusega protseduuri kasutades, mis põhines stratifitseeritud logaritmilise astaktesti 5% kahepoolisel nivool järgmiselt: 1. etapp) IC2/3 populatsioon; 2. etapp) IC1/2/3 populatsioon; 3. etapp) kõiki osalejaid hõlmav populatsioon. OS-i tulemusi teise ja kolmanda etapi kohta sai vormikohaselt statistilise olulisuse suhtes testida ainult juhul, kui eelneva etapi tulemus oli statistiliselt oluline.

Elulemuse järelkontrolli mediaan on 17 kuud. Uuringu IMvigor211 esmane analüüs ei saavutanud esmast OS-i tulemusnäitajat. Atesolizumabi puhul ei demonstreeritud statistiliselt olulist elulemuse kasu võrreldes keemiaraviga eelnevalt ravitud, lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel. Vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimise järjekorrale testiti esimesena IC2/3 populatsiooni OS-i riskitiheduste suhtega (*hazard ratio*, HR) 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; OS mediaan oli vastavalt 11,1 vs. 10,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja kemoterapia puhul). Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus oli 0,41 ja seetõttu loetakse antud populatsioonis saadud tulemused statistiliselt mitteolulisteks. Selle tulemusena ei teostatud OS-i kohta statistilise olulisuse vormikohaseid teste IC1/2/3 või kõigi osalejate populatsioonis ning nende analüüside tulemused loetakse uurimuslikeks. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte põhilistest tulemustest kõigi osalejate populatsioonis. OS-i Kaplani-Meieri kõverad kõigi osalejate populatsioonis on esitatud joonisel 1.

ITT populatsioonis viidi läbi uuriv ajakohastatud elulemuse analüüs, kus elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli 34 kuud. OS-i mediaan oli atesolizumabi rühmas 8,6 kuud (95% CI: 7,8; 9,6) ja kemoterapia rühmas 8,0 kuud (95% CI: 7,2; 8,6); riskitiheduste suhe oli 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). Sarnaselt 12 kuu OS-i määrade esmasel analüüsil ilmnenud tendentsile täheldati ITT populatsiooni atesolizumabi rühmas arvuliselt suuremat 24 kuu ja 30 kuu OS-i määra kui kemoterapia rühmas. 24. kuul elusolevate patsientide protsent (KM hinnang) oli kemoterapia rühmas 12,7% ja atesolizumabi rühmas 22,5%; 30. kuul oli elulemus (KM hinnang) kemoterapia rühmas 9,8% ja atesolizumabi rühmas 18,1%.

Tabel 4: Uuringu IMvigor211 efektiivsusandmete kokkuvõte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab n = 467	Keemiaravi n = 464
<i>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</i>		
<i>Üldine elulemus *</i>		
Surmade arv (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifitseeritud [†] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12 kuu OS (%)**	39,2%	32,4%
<i>Teised ja uurivad tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)</i>		
Juhtumite arv (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)</i>		
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	n = 462 62 (13,4%)	n = 461 62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Täielike ravivastuste arv (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Stabiilne haigus	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)</i>		
Mediaan kuudes ***	n = 62 21,7	n = 62 7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltrerivad immuunrakud; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

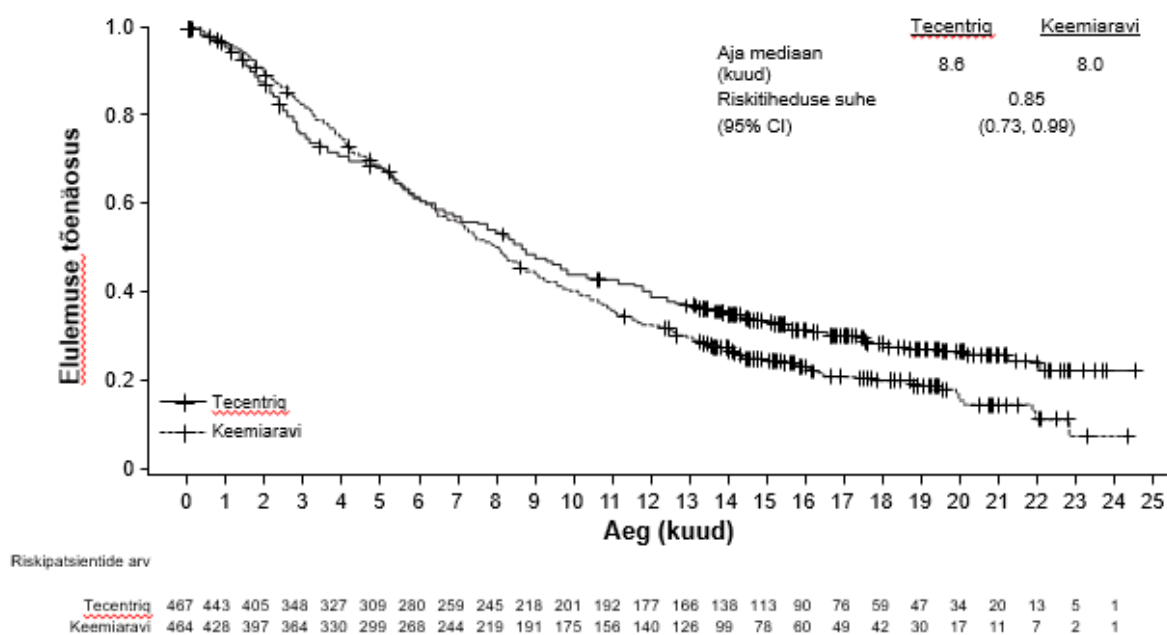
* OS-i analüüs kõigi osalejate populatsioonis viidi läbi stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal ning tulemused on esitatud ainult kirjeldavatel eesmärkidel (p = 0,0378); vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi hierarhiale ei saa OS-i analüüsi p-väärtust kõigi osalejate populatsioonis pidada statistiliselt oluliseks.

† Stratifitseeritud keemiaravi (vinfluniin vs. taksaan), staatuse järgi IC-del (< 5% vs. ≥ 5%), prognostiliste riskifaktorite arvu (0 vs. 1...3) ja maksametastaaside (jah vs. ei) järgi.

** Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul.

*** Ravivastused püsisid 63%-l ravile reageerinutest atesolizumabi rühmas ja 21%-l ravile reageerinutest keemiaravi rühmas.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): ühe uuringuharuga uuring eelnevalt ravimata uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu, ja eelnevalt keemiaravi saanud uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline kahe kohordi ja ühe uuringuharuga kliiniline uuring IMvigor210 viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga (nimetatakse ka uroteliaalseks põievähiks) patsientidel.

Uuringusse kaasati kokku 438 patsienti ja uuringus oli kaks patsientide kohorti. Kohorti 1 kuulusid eelnevalt ravimata lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsiendid, kellele tsisplatiini sisaldav kemoterapia oli sobimatu või kellel oli haigus progresseerunud vähemalt 12 kuud pärast ravi platiinipreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga. Kohorti 2 kuulusid patsiendid, kes said lokaalselt levinud või metastaatilise UC ravi vähemalt ühe platiinipreparaati sisaldava kemoterapia skeemiga või kellel tekkis haiguse progresseerumine 12-kuulise ravi jooksul platiinipreparaati sisaldava neoadjuvantse või adjuvantse kemoterapia skeemiga.

Kohordis 1 said 119 patsienti ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala jooksul kuni haiguse progresseerumiseni. Vanuse mediaan oli 73 aastat. Enamik patsiente olid mehed (81%) ja valge rassi esindajad (91%).

Kohorti 1 kuulus 45 patsienti (38%) ECOG sooritusvõime skooriga 0, 50 patsienti (42%) ECOG sooritusvõime skooriga 1 ja 24 patsienti (20%) ECOG sooritusvõime skooriga 2, 35 patsienti (29%) ilma Bajorini riskifaktoriteta (ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2 ja vistseraalsed metastaasid), 66 patsienti (56%) ühe Bajorini riskifaktoriga ja 18 patsienti (15%) kahe Bajorini riskifaktoriga, 84 patsienti (71%) neerufunktsiooni langusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min) ning 25 maksametastaasidega patsienti (21%).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kohordis 1 oli kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF) RECIST v1.1 alusel.

Esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide järelkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Ravi kestuse mediaan oli 15,0 nädalat ja elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan oli 8,5 kuud kõigil osalejatel. Näidati kliiniliselt olulisi IRF-i hinnatud objektiivse ravivastuse määrasid RECIST v1.1 alusel, kuid võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääruga 10% esmase tulemusnäitaja osas statistilist olulisust ei saavutatud. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ning 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) kõigil osalejatel. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel. Üldise elulemuse (OS) andmed ei olnud valmis (juhtumi/patsienti suhtarv ligikaudu 40%). OS-i mediaan kõigis patsientide alarühmades (PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ ja $\geq 1\%$) ja kõigil osalejatel oli 10,6 kuud.

Ajakohastatud analüüs viidi läbi elulemuse järelkontrolli mediaankestusega 17,2 kuud kohordis 1, mille kokkuvõtte on esitatud tabelis 5. DOR-i mediaani ei saavutatud üheski PD-L1 ekspresiooni alarühmas ega kõigil osalejatel.

Tabel 5: Uuringu IMvigor210 kohordist 1 saadud ajakohastatud efektiivsusandmete kokkuvõtte

Efektiivsuse tulemusnäitaja	PD-L1 ekspresioon $\geq 5\%$ IC-des	PD-L1 ekspresioon $\geq 1\%$ IC-des	Kõik osalejad
ORR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ravile reageerinute arv (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Täielike ravivastuste arv (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Osaliste ravivastuste arv (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Juhtumiga patsiendid (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (IRF-i hinnatud; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Juhtumiga patsiendid (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1 aasta OS-i määr (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; IC = kasvajat infiltreerivad immuunrakud; IRF = sõltumatu hindamiskogu; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

Kohordis 1 oli lõppanalüüsi ajal patsientide elulemuse jälgimisaja mediaan 96,4 kuud. PD-L1 ekspresiooniga $\geq 5\%$ patsientidel (ravinäidustusega hõlmatud patsiendid) oli OS-i mediaan 12,3 kuud (95% CI: 6,0; 49,8).

Kohordis 2 olid esmased efektiivsuse liittulemusnäitajad kinnitatud ORR, mida hindas IRF RECIST v1.1 alusel ja uurija hinnatud ORR vastavalt modifitseeritud RECIST (mRECIST) kriteeriumidele. 310 patsienti said ravi atesolizumabiga annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni. Kohordi 2 esmane analüüs tehti siis, kui kõigi patsientide

järekkontroll oli kestnud vähemalt 24 nädalat. Uuring saavutas kohordis 2 esmased liitlulumusnäitajad, demonstreerides statistiliselt olulisi objektiivse ravivastuse määrasid vastavalt IRF-i hinnangule (RECIST v1.1) ja uurija hinnangule (mRECIST) võrreldes varem täheldatud ravivastuse kontrollmääraga 10%.

Analüüs viidi läbi ka elulemuse järekkontrolli mediaankestusega 21,1 kuud kohordis 2. Kinnitatud ORR-id IRF-RECIST v1.1 alusel olid 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ ja 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) kõigil osalejatel. Kinnitatud ORR uurija hinnatud mRECIST alusel oli 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ ja 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) kõigil osalejatel. Täieliku ravivastuse määr IRF-RECIST v1.1 alusel kõigi osalejate populatsioonis oli 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). Kohordis 2 ei saavutatud DOR-i mediaani üheski PD-L1 ekspressiooni alarühmas ega kõigi osalejate seas, kuid see saavutati patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $< 1\%$ (13,3 kuud; 95% CI 4,2; NE). OS-i määr kõigi osalejate seas oli 12. kuul 37%.

Kohordis 2 oli lõppanalüüsi ajal patsientide elulemuse jälgimisaja mediaan 46,2 kuud. OS-i mediaan oli patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 5\%$ 11,9 kuud (95% CI: 9,0; 22,8), patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ 9,0 kuud (95% CI: 7,1; 11,1) ja kõigil osalejatel 7,9 kuud (95% CI: 6,7; 9,3).

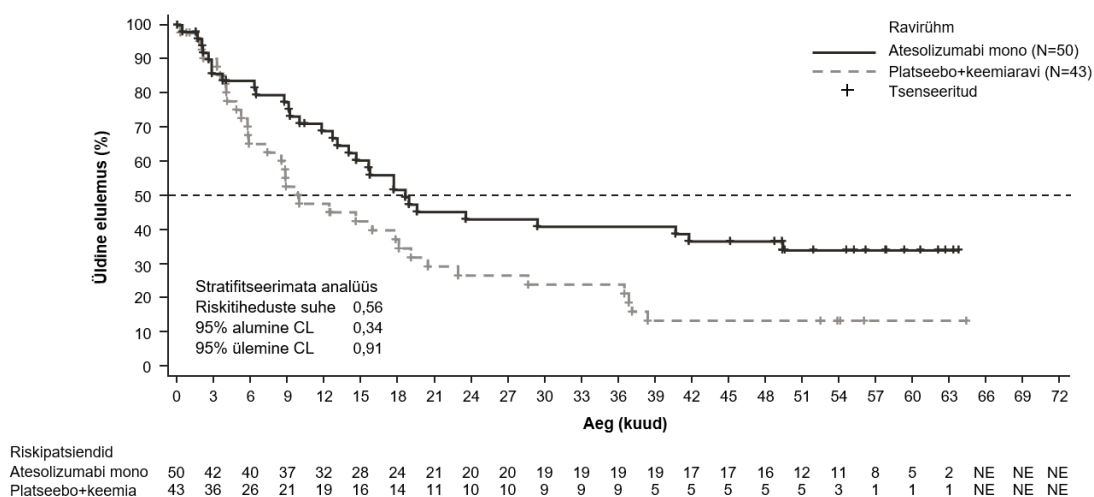
IMvigor130 (WO30070): III faasi uuring, milles kasutati atesolizumabi monoterapiiana ja kombinatsioonis platiinapõhise kemoterapiaga patsientidel, kellel ei olnud eelnevalt ravitud lokaalselt arenenud või metastaatilist uroteliaalset kartsinoomi.

III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga osaliselt pimendatud (ainult rühmad A ja C) uuring IMvigor130 viidi läbi hindamiseks atesolizumabi + platiinapõhise kombineeritud keemiaravi (st kas tsisplatiin või karboplatiin koos gemtsitabiiniga) (rühm A) või atesolizumabi monoterapiaga (rühm B, avatud ravi rühm) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeb + platiinapõhise kombineeritud keemiaraviga (rühm C) lokaalselt levinud või metastaatilise UC-ga patsientidel, kes ei olnud metastaatilise haiguse tõttu eelnevat süsteemset ravi saanud. Esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS) rühmas A vs. rühmas C ning üldine elulemus (OS) rühmas A vs. rühmas C ja seejärel rühmas B vs. rühmas C, analüüsitud hierarhilisel viisil. Üldine elulemus ei olnud rühma A ja rühma C võrdluses statistiliselt oluline ning seetõttu ei saanud läbi viia edasist vormikohast testimist vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud hierarhilise testimise järjekorrale.

Sõltumatu Andmejärelvalvekomitee (*independent Data Monitoring Committee*, iDMC) soovitusel järgselt pärast elulemuse andmete esmast läbivaatamist atesolizumabi monoterapiaga raviga patsientide rühmas, kelle tuumoritel oli PD-L1 ekspressioon madal (vähem kui 5%-l immuunrakkudest tuvastati immunohistokeemilisel värvimisel PD-L1, kasutades VENTANA PD-L1 [SP142] analüüsi), peatati ravi vähenenud üldise elulemuse tulemusena antud alarühmas, mida täheldati plaanivälise varajase analüüsi põhjal, kuid see leidis aset pärast seda, kui suur enamus patsientidest oli juba uuringusse kaasatud.

719-st atesolizumabi monoterapiaga (n = 360) ja ainult keemiaravi (n = 359) rühma kaasatud patsiendist vastavalt 50-le ja 43-le patsiendile oli Galsky kriteeriumide alusel ravi tsisplatiiniga sobimatu ja nende kasvajatel oli kõrge PD-L1 ekspressioon ($\geq 5\%$ -l immuunrakkudest tuvastati immunohistokeemilisel värvimisel PD-L1, kasutades VENTANA PD-L1 [SP142] analüüsi). Selle patsientide alarühma uuriva analüüsi põhjal oli OS-i stratifitseerimata HR 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). OS-i mediaan atesolizumabi monoterapiaga rühmas oli 18,6 kuud (95% CI: 14,0; 49,4) ja ainult keemiaravi rühmas 10,0 kuud (95% CI: 7,4; 18,1) (vt joonis 2).

Joonis 2: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, kellele oli ravi tsisplatiiniga sobimatu ja kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon oli kõrge (rühm B vs. rühm C)



Mitteväikerakk-kopsuvähk

Varajases staadiumis NSCLC adjuvantravi

Intravenoosne ravimvorm

IMpower010 (GO29527): randomiseeritud III faasi uuring resetseeritud NSCLC-ga patsientidel pärast tsisplatiinipõhist kemoterapiat

Viidi läbi III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring GO29527 (IMpower010), et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust adjuvantravina IB (kasvajad ≥ 4 cm) kuni IIIA staadiumi NSCLC-ga patsientidel (UICC [Union for International Cancer Control] / AJCC [American Joint Committee on Cancer] staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel).

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad suure retsidiivide riskiga patsiente, kellele on ravi näidustatud, ning need vastavad II...IIIA staadiumiga patsiendipopulatsioonile staadiumi määramise süsteemi 7. väljaande alusel:

Kasvaja suurus ≥ 5 cm; või mis tahes suurusega kasvaja, millel on kas N1 või N2 staatus; või rindkerestruktuuridesse invaseeruvad kasvajakud (vahetu sissekasv parietaalsesse pleurasse, rindkereseina, vahelihasesse, vahelihase närvi, mediastiinumi pleurasse, parietaalsesse perikardi, mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini (bifurkatsiooni alune piirkond)); või kasvajakud, mis hõlmavad peabronhi < 2 cm kaugusel kariinist, kuid ilma kariini haaratuseta; või kasvajakud, millega kaasuvad atelektaasid või obstruktiivne pneumoniit kogu kopsus; või kasvajakud, millel on eraldi sõlm(ed) samas sagaras või teises samapoolses sagaras esmase kasvajaga.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli N2 staatus ja kasvaja sissekasv mediastiinumisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, tagasikulgevasse kõrinärvi, söögitorusse, lülikehasse, kariini või kellel olid eraldi kasvajasõlmed teises samapoolses sagaras.

Kokku 1280-le uuringusse kaasatud patsiendile oli tehtud täielik kasvaja reseksioon ning nad olid sobivad saama kuni 4 tsüklit tsisplatiinipõhist kemoterapiat. Tsisplatiinipõhise kemoterapia skeme on kirjeldatud tabelis 6.

Tabel 6: Adjuvantse kemoteraapia skeemid (IMpower010)

Adjuvantne tsisplatiinipõhine kemoteraapia: tsisplatiin 75 mg/m ² intravenoosselt iga 21-päevase tsükli 1. päeval koos ühega järgmistest raviskeemidest	Vinorelbiin 30 mg/m ² intravenoosselt, 1. ja 8. päeval
	Dotsetakseel 75 mg/m ² intravenoosselt, 1. päeval
	Gemtsitabiin 1250 mg/m ² intravenoosselt, 1. ja 8. päeval
	Pemetrekseed 500 mg/m ² intravenoosselt, 1. päeval (mittelamerakuline)

Pärast tsisplatiinipõhise kemoteraapia lõppu (kuni neli tsükli) randomiseeriti kokku 1005 patsienti vahekorras 1:1 saama atesolizumabi (rühm A) või parimat toetusravi (*best supportive care*, BSC) (rühm B). Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg veeniinfusioonina iga 3 nädala järel 16 tsükli, välja arvatud juhul, kui tekkis haiguse retsidiiv või vastuvõetamatu toksilisus.

Randomiseerimine stratifitseeriti soo, haiguse staadiumi, histoloogia ja PD-L1 ekspressiooni järgi.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti randomiseerimisfaasi alguses ning iga 4 kuu järel esimese aasta jooksul pärast esimese tsükli 1. päeva, seejärel kuni viienda aastani iga 6 kuu järel ning pärast seda kord aastas.

ITT populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemik: 26...84) ja 67% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid euroopiidse rassi esindajad (73%) ja 24% olid asiaadid. Enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (78%) ning patsientide ECOG sooritusvõime algskoor oli 0 (55%) või 1 (44%). Kokku 12%-l patsientidest oli IB staadiumi, 47%-l II staadiumi ja 41%-l IIIA staadiumi haigus. Patsientide protsent, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon oli $\geq 1\%$ ja $\geq 50\%$ TC rakkudel, oli VENTANA PD-L1 (SP263) analüüsi abil mõõdetuna vastavalt 55% ja 26%.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS). DFS-i määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise järgnevalt loetletud sündmuse tekke kuupäevani: esimene dokumenteeritud haiguse retsidiiv, uus primaarne NSCLC või mis tahes põhjusel surm, ükskõik mis saabus esimesena. Esmane efektiivsuse eesmärk oli hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 1\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis. Põhilised teised efektiivsuse eesmärgid olid hinnata DFS-i PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis ja üldist elulemust (*overall survival*, OS) ITT populatsioonis.

DFS-i vaheanalüüsi ajal saavutas uuring esmase tulemusnäitaja. Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 32 kuud. Ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide (n = 209) analüüs näitas DFS-i kliiniliselt olulist paranemist atesolizumabi rühmas BSC rühmaga võrreldes (tabel 7). DFS-i vaheanalüüsi ajal ei olnud OS-i andmed veel valmis ning ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis teatatud suurem oli ligikaudu 16,3%. OS-i uuriv analüüs näitas tendentsi atesolizumabi kasuks BSC ees ning selles patsientide populatsioonis oli stratifitseeritud HR 0,39 (95% CI: 0,18; 0,82).

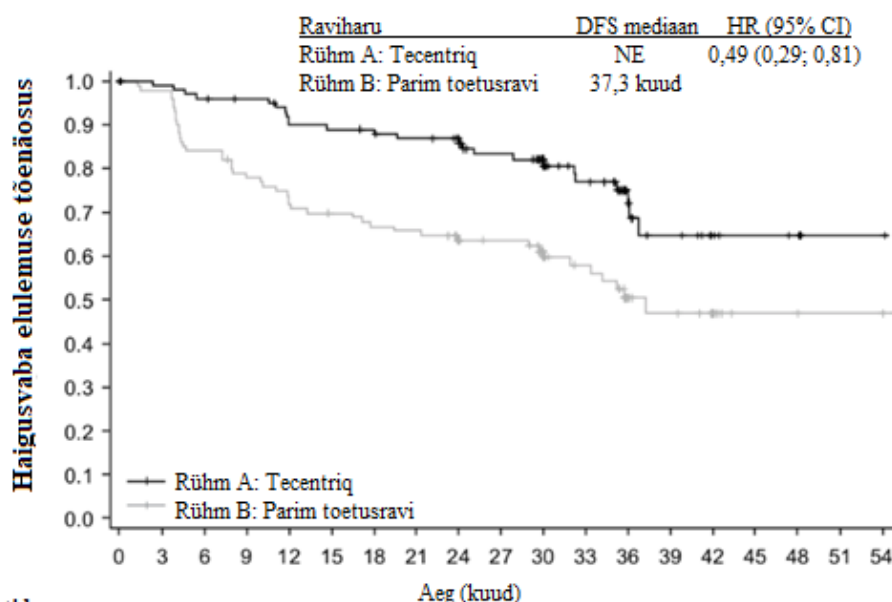
Tabelis 7 on toodud kokkuvõtte põhilistest efektiivsustulemustest ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIA staadiumi patsientide populatsioonis. Joonisel 3 on toodud DFS-i Kaplani-Meieri kõver.

Tabel 7: Efektiivsuse kokkuvõte ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis (IMpower010)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab)	Rühm B (parim toetusravi)
<i>Uurija hinnatud DFS</i>	n = 106	n = 103
Juhtude arv (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
DFS-i kestuse mediaan (kuud)	NE	37,3
95% CI	NE; NE	30,1; NE
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,49 (0,29; 0,81)	
3 aasta DFS-i määr (%)	75,1	50,4

DFS = haigusvaba elulemus; CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav

Joonis 3: Haigusvaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 ekspressiooniga $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis (IMpower010)



Riskiga patsientide arv

Rühm A: Tecentriq	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5	4	1	1
Rühm B: Parim toetusravi	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3	3	2	2

Atesolizumabi rühmas täheldatud DFS-i paranemist võrreldes BSC rühmaga näidati järjepidevalt enamikes eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades ilma EGFR mutatsioonideta või ALK ümberkorraldusteta PD-L1 $\geq 50\%$ TC II...IIIa staadiumi patsientide populatsioonis, sealhulgas nii mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel (stratifitseerimata HR 0,35, 95% CI: 0,18; 0,69; DFS-i mediaan NE vs. 35,7 kuud) kui ka lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (stratifitseerimata HR 0,60, 95% CI: 0,29; 1,26; DFS-i mediaan 36,7 vs. NE kuud).

Metastaatilise NSCLC esmavaliku ravi

Intravenoosne ravimvorm

IMpower150 (GO29436): randomiseeritud III faasi uuring varem kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga ning koos bevatsizumabiga või ilma

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring IMpower150 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga ning koos bevatsizumabiga või ilma varem kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid, esines selge kasvaja infiltratsioon rindkere suurtesse veresoontesse või kopsukollete selge kavitatsioon, mis tuvastati kuvauuringul. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) ja kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel (*tumour-infiltrating immune cells*, IC) ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alamrühmade määramiseks allpool kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasati kokku 1202 patsienti, kes randomiseeriti (1:1:1) saama ühte tabelis 8 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, maksametastaaside olemasolu ning PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel.

Tabel 8: Intravenoossed raviskeemid (IMpower150)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsükli)
A	Atesolizumab ^a (1200 mg) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Atesolizumab ^a (1200 mg)
B	Atesolizumab ^a (1200 mg) + bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Atesolizumab ^a (1200 mg) + bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk)
C	Bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk) + paklitakseel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin ^c (AUC 6)	Bevatsizumab ^d (15 mg/kg kk)

^a Atesolizumabi manustatakse seni, kuni patsient ei saa enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Paklitakseeli algannus asiaatidel on 175 mg/m², kuna Aasia riikidest pärit patsientidel on suurem üldine hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemus võrreldes mitteasiaatidega

^c Paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse kuni 4 või 6 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabub esimesena

^d Bevatsizumabi manustatakse kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni

Uuringupopulatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 31...90) ja 60% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (82%). Ligikaudu 10%-l patsientidest esines teadaolev EGFR mutatsioon, 4%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 14%-l ravieelsed maksametastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (80%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (43%) või 1 (57%). 51% patsientide kasvajatel esines PD-L1 ekspressioon \geq 1% TC või \geq 1% IC rakkudel ning 49% patsientide kasvajatel esines PD-L1 ekspressioon $<$ 1% TC või $<$ 1% IC rakkudel.

Progressioonivaba elulemuse (PFS) lõpliku analüüsi ajal oli patsientide järelkontrolli kestuse mediaan 15,3 kuud. ITT populatsioonis, sealhulgas EGFR mutatsioonide ja ALK ümberkorraldustega

patsientidel, keda pidi olema eelnevalt ravitud türosiinkinaasi inhibiitoritega, ilmnes kliiniliselt oluline PFS-i pikenemine rühmas B võrreldes rühmaga C (HR 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72; PFS-i mediaan 8,3 vs. 6,8 kuud).

Üldise elulemuse (OS) vaheanalüüsi ajal oli patsientide järelkontrolli kestuse mediaan 19,7 kuud. Selle analüüsi ning ITT populatsiooni ajakohastatud PFS-i analüüsi põhilised tulemused on kokku võetud tabelites 9 ja 10. OS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis on esitatud joonisel 4. Joonis 5 võtab kokku OS-i tulemused ITT ja PD-L1 alamrühmades. Uuendatud PFS-i tulemused on esitatud ka joonistel 6 ja 7.

Tabel 9: Uuendatud efektiivsusandmete kokkuvõte ITT populatsioonis (IMpower150)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm B (atesolizumab + bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm C (bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)
Teisesed tulemusnäitajad[#]			
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Juhtumite arv (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^}	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
(95% CI)	0,2194	< 0,0001	
p-väärtus ^{1,2}			
12 kuu PFS (%)	24	38	20
OS-i vaheanalüüs*	n = 402	n = 400	n = 400
Surmade arv (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^}	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
(95% CI)	0,0983	0,006	
p-väärtus ^{1,2}			
6 kuu OS (%)	84	85	81
12 kuu OS (%)	66	68	61
Uurija hinnatud üldine parim ravivastus^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Ravivastuse saavutanute arv (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Uurija hinnatud DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaan kuudes	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] PFS ja OS esmaseid tulemusnäitajad hinnati metsikut tüüpi (WT) ITTpopulatsioonis, st EGFR mutatsioonidega või ALK ümberkorraldustega patsiendid olid välja arvatud.

¹ Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

² Teadmiseks: ITT populatsioonis ei ole võrdlusi rühma B ja rühma C ning rühma A ja rühma C vahel veel ametlikult testitud, mis vastab eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi mudelile.

³ Üldine parim ravivastus täieliku ja osalise ravivastuse puhul.

[‡] Stratifitseeritud soo, maksametastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel.

[^] Rühm C on võrdlusrühm kõigi riskitiheduse suhete puhul.

* Ajakohastatud PFS-i analüüs ja OS-i vaheanalüüs kliiniliste vaheandmetega 22. jaanuarist 2018.

PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; OS = üldine elulemus.

Tabel 10: Uuendatud efektiivsusandmete kokkuvõtte (rühm A vs. rühm B) ITT populatsioonis (IMpower150)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Rühm A (atesolizumab + paklitakseel + karboplatiin)	Rühm B (atesolizumab + bevatsizumab + paklitakseel + karboplatiin)
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400
Juhtumite arv (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI) p-väärtus ^{1,2}		0,67 (0,57; 0,79) < 0,0001
<i>OS-i vaheanalüüs*</i>	n = 402	n = 400
Surmade arv (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe ^{‡^} (95% CI) p-väärtus ^{1,2}		0,90 (0,74; 1,10) 0,3000

¹Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil

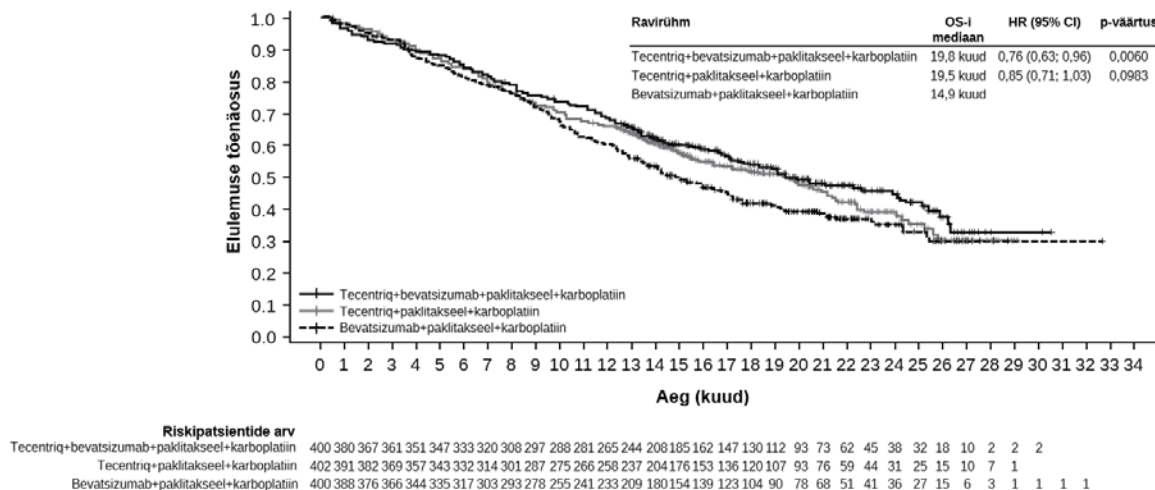
²Teadmiseks: ITT populatsioonis ei hõlmanud eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi mudel võrdlusi rühma A ja rühma B vahel

[‡] Stratifitseeritud soo, maksametastaaside olemasolu ja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel

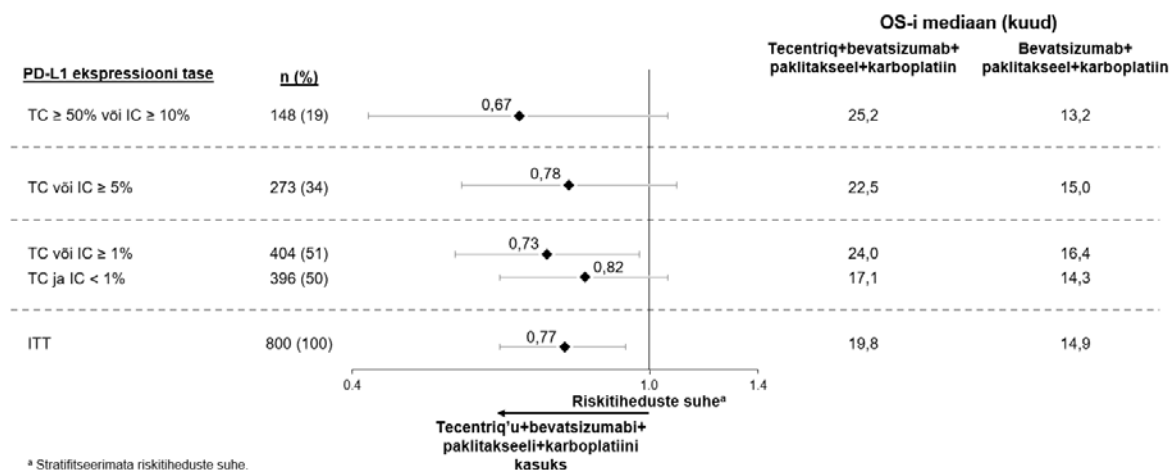
* Ajakohastatud PFS-i analüüs ja OS-i vaheanalüüs kliiniliste vaheandmetega 22. jaanuarist 2018

[^] Rühm A on võrdlusrühm kõigi riskitiheduse suhete puhul

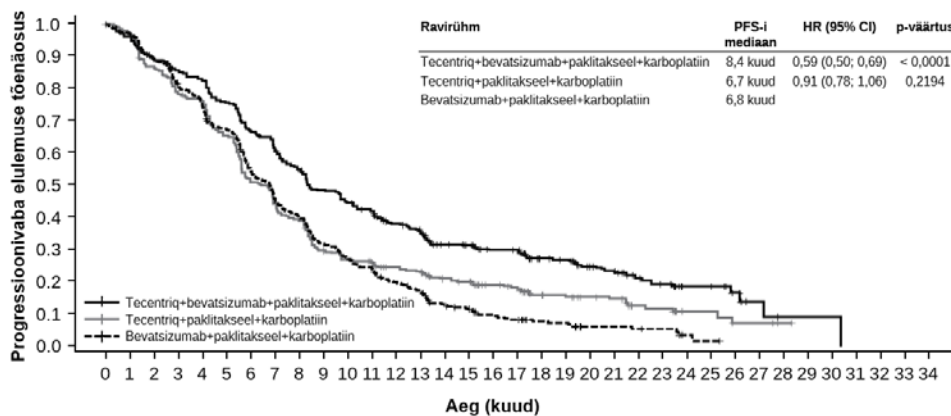
Joonis 4: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMpower150)



Joonis 5: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi ITT populatsioonis, rühm B vs. C (IMpower150)

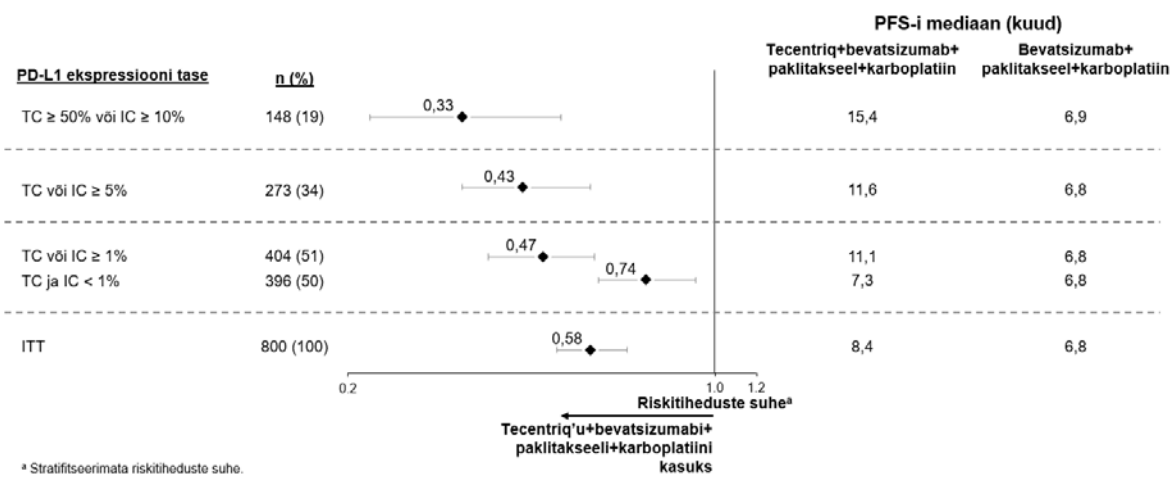


Joonis 6: PFS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMpower150)



Riskipatsientide arv	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	12	7	3	1	1	1
Tecentriq+bevatsizumab+ paklitakseeel+karboplatiin	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	1		
Tecentriq+paklitakseeel+karboplatiin	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					

Joonis 7: Progressioonivaba elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi ITT populatsioonis, rühm B vs. C (IMpower150)



Rühmas B võrreldes rühmaga C näitasid OS-i vaheanalüüsi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsid OS-i paranemist EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega (riskitihenduste suhe [HR] 0,54, 95% CI: 0,29; 1,03; OS-i mediaan saavutamata vs. 17,5 kuud) ja maksametastaasidega (HR 0,52, 95% CI: 0,33; 0,82; OS-i mediaan 13,3 vs. 9,4 kuud) patsientidel. EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega (HR 0,55, 95% CI: 0,35; 0,87; PFS-i mediaan 10,0 vs. 6,1 kuud) ja maksametastaasidega (HR 0,41, 95% CI: 0,26; 0,62; PFS-i mediaan 8,2 vs. 5,4 kuud) patsientidel täheldati ka PFS-i paranemist. < 65-aastaste ja ≥ 65-aastaste patsientide alarühmades olid OS-i tulemused sarnased. ≥ 75-aastaste patsientide kohta järelduste tegemiseks on andmeid liiga piiratud hulgal. Alarühma analüüside puhul ei kavandatud vormikohast statistilist testimist.

IMpower130 (GO29537): randomiseeritud III faasi uuring varem kemoterapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga

III faasi avatud randomiseeritud uuring GO29537 (IMpower130) viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga varem kemoterapiat mittesaanud metastaatilise mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel. EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsiendid pidi olema eelnevalt saanud ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega.

Haiguse staadium määrati AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) klassifikatsiooni 7. väljaande alusel. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaksiiini, 4 nädala jooksul immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante ning kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid. Uuringus osalema ei sobinud patsiendid, kes olid saanud eelnevat ravi CD137 agonistide või immuunkontrollpunkti inhibiitoritega (PD-1 ja PD-L1 vastased terapeutilised anti kehad). Kuid uuringusse võis kaasata eelnevat CTLA-4 vastast ravi saanud patsiendid, kui viimane annus oli manustatud vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist ja ei olnud esinenud CTLA-4 vastasest ravist tingitud raskeid (NCI CTCAE 3. või 4. raskusastme) immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsüklit ning seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajakududel (TC) ja kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel (IC) ning tulemusi kasutati PD-L1 ekspressiooni alamrühmade määratlemiseks allpool kirjeldatud analüüsideks.

Uuringusse kaasatud patsiendid (sealhulgas EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsiendid) randomiseeriti vahekorras 2:1 saama ühte tabelis 11 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, maksametastaaside olemasolu ning PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel. Raviskeemi B saanud patsiendid said haiguse progresseerumise järgselt vahetada ravi atesolizumabi monoterapiaks vastu.

Tabel 11: Intravenoossed raviskeemid (IMpower130)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsüklit)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
A	Atesolizumab (1200 mg) ^a + nab-paklitakseel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin (AUC 6) ^c	Atesolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitakseel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiin (AUC 6) ^c	Parim toetusravi või pemetrekseed

^a Atesolizumabi manustatakse seni, kuni patsient ei saa enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Nab-paklitakseeli manustatakse iga tsükli 1., 8. ja 15. päeval

^c Nab-paklitakseeli ja karboplatiini manustatakse kuni 4...6 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabub esimesena

Uuringupopulatsiooni, mida määratleti kui ITT-WT populatsiooni (n=679), demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 18...86 aastat). Enamik patsiente olid mehed (59%) ja valge rassi esindajad (90%). 14,7%-l

patsientidest esinesid ravieelsed maksametastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (90%). Suuremal osal patsientidest oli ravieelne ECOG sooritusvõime skoor 1 (59%) ja PD-L1 ekspressioon < 1% (ligikaudu 52%). 107 raviskeemi B saanud patsiendi seas, kellel oli induktsioonravi järgne ravivastuse staatus stabiilne haigus, osaline ravivastus või täielik ravivastus, said 40 patsienti ülemineku-säilitusravi pemetrekseediga.

Esmane analüüs hõlmas kõiki patsiente peale EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsientide, keda määratleti kui ITT-WT populatsiooni (n=679). Patsientide elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan 18,6 kuud ning atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini puhul demonstreeriti OS-i ja PFS-i pikendamist kontrollrühmaga võrreldes. Põhilised tulemused on kokku võetud tabelis 12 ning OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud vastavalt joonistel 8 ja 10. OS-i ja PFS-i uurivad tulemused PD-L1 ekspressiooni järgi on kokku võetud vastavalt joonistel 9 ja 11. Maksametastaasidega patsientidel ei täheldatud PFS-i või OS-i pikendamist atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini kasutamisel nab-paklitakseeli ja karboplatiiniga võrreldes (PFS-i puhul HR 0,93, 95% CI: 0,59; 1,47 ja OS-i puhul HR 1,04, 95% CI: 0,63; 1,72).

59% nab-paklitakseeli ja karboplatiini rühma patsientidest said haiguse progresseerumise järgselt vähi immuunravi, kaasa arvatud atesolizumabi vahetusravina (41% kõigist patsientidest), võrreldes 7,3%-ga atesolizumabi, nab-paklitakseeli ja karboplatiini rühmas.

Pikema järelkontrolli kestusega (mediaan: 24,1 kuud) uuriva analüüsi põhjal püsis OS-i mediaan mõlemas rühmas muutumatuna esmase analüüsiga võrreldes; HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

Tabel 12: Efektiivsuse kokkuvõtte uuringu IMpower130 esmase analüüsi põhjal (ITT-WT populatsioon)

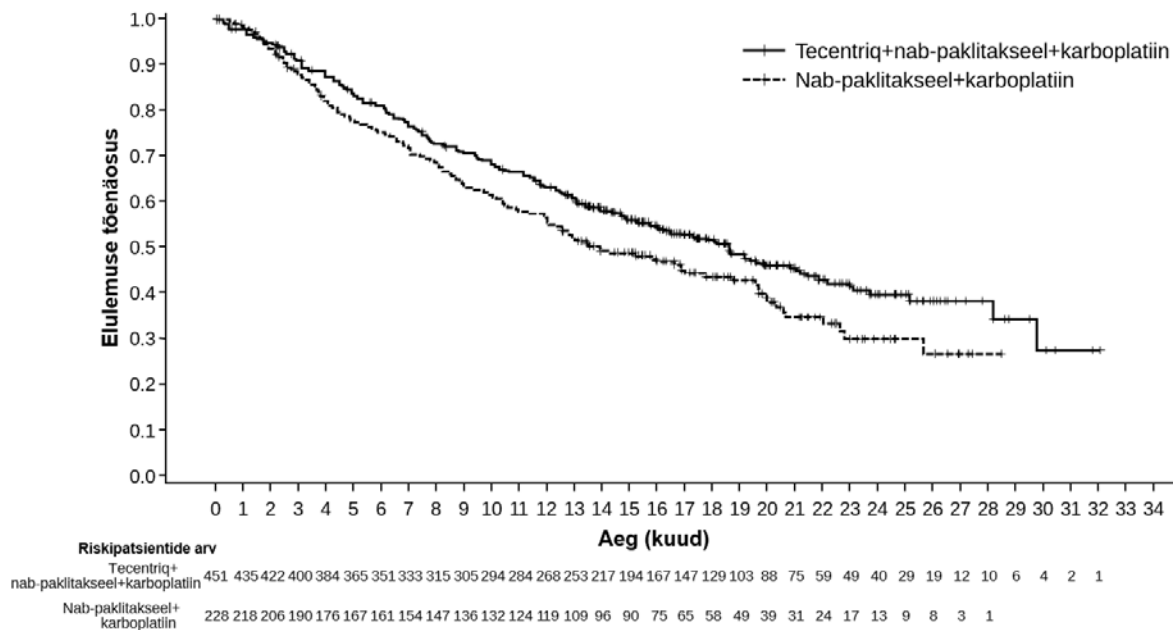
Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A Atezolizumab + nab-paklitakseel + karboplatiin	Rühm B Nab-paklitakseel + karboplatiin
Esmased liittulemusnäitajad		
<i>OS</i>	n=451	n=228
Surmade arv (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-väärtus	0,033	
12 kuu OS (%)	63	56
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)		
	n=451	n=228
Juhtumite arv (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-väärtus	< 0,0001	
12 kuu PFS (%)	29%	14%
Muud tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)[^]		
	n=447	n=226
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Uurija hinnatud kinnitatud DOR (RECIST 1.1)[^]		
	n=220	n=72
Mediaan kuudes	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Stratifitseeritud soo ja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudel

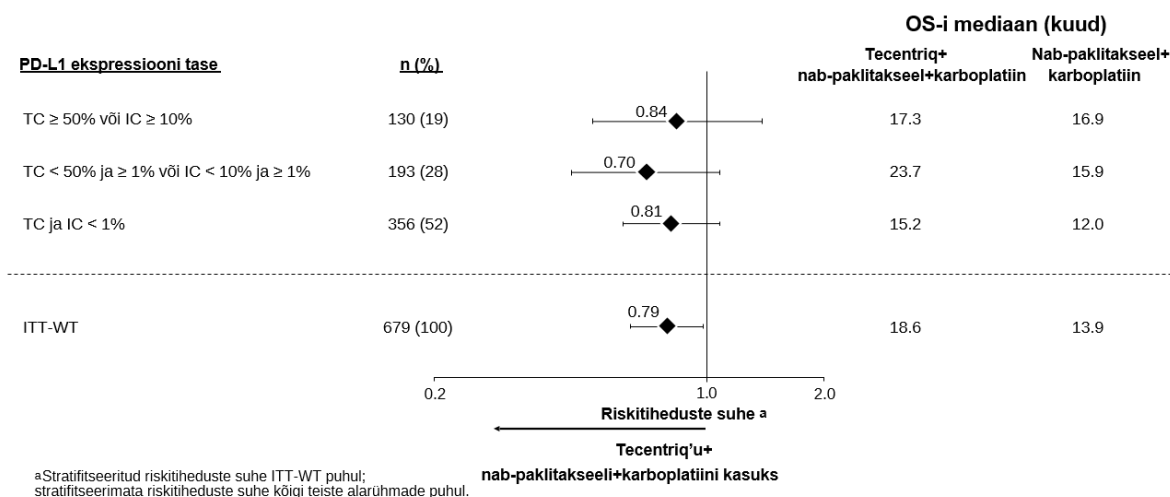
[^] Kinnitatud ORR ja DoR on uurivad tulemusnäitajad

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus

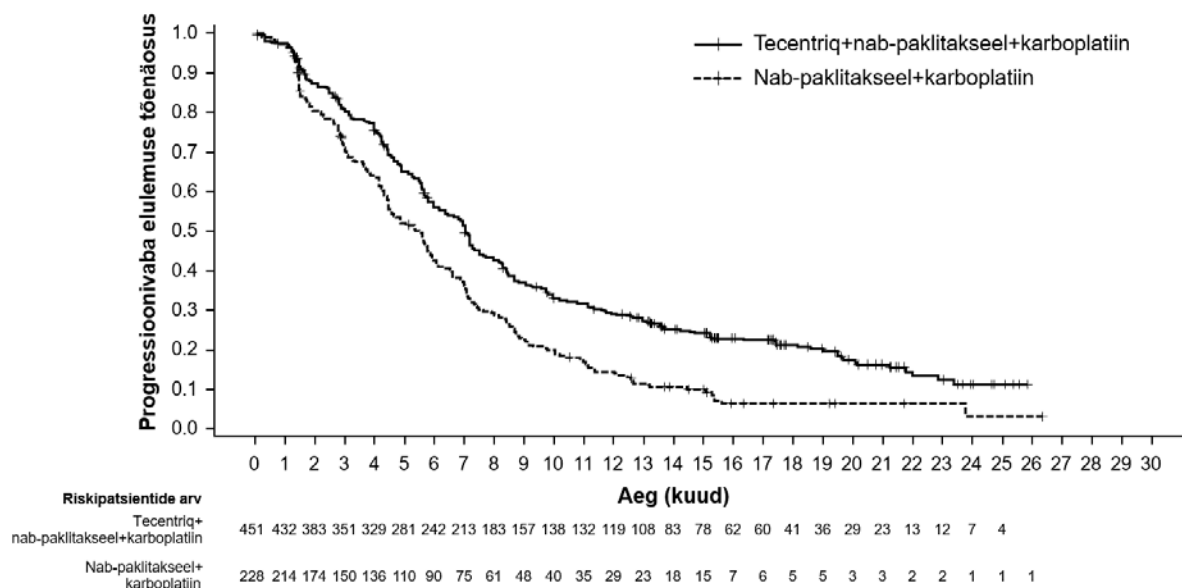
Joonis 8: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower130)



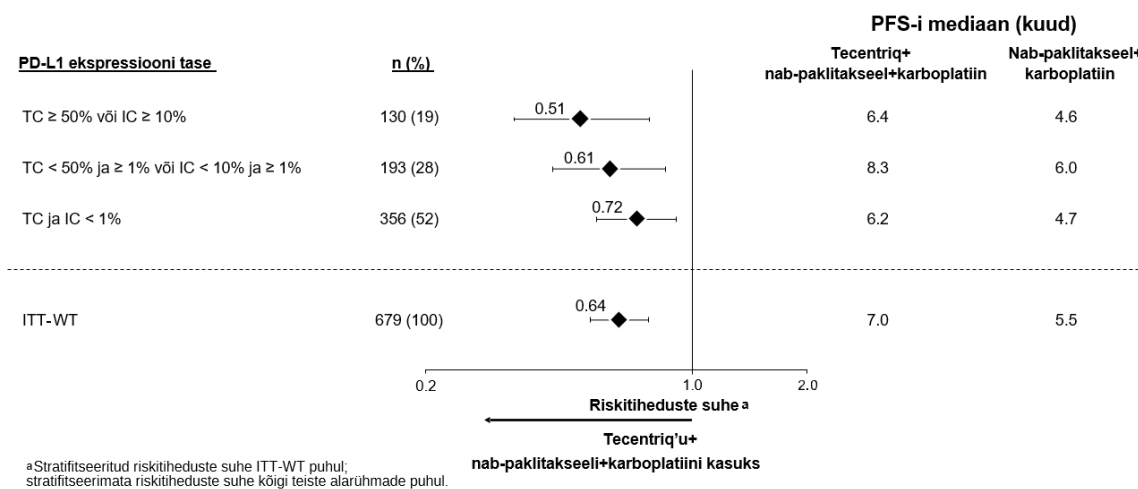
Joonis 9: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi (IMpower130)



Joonis 10: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower130)



Joonis 11: Progressioonivaba elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): randomiseeritud III faasi uuring kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise NSCLC-ga patsientidel

III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring IMpower110 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kemoteraapiat mittesaanud metastaatilise NSCLC-ga patsientidel. Patsientidel oli PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ TC (PD-L1 värvumine $\geq 1\%$ kasvajakudedes) või $\geq 1\%$ IC (PD-L1 värvumine kasvajat infiltrereivates immuunrakkudes, mis katavad $\geq 1\%$ kasvaja pinnast) VENTANA PD-L1 (SP142) analüüsi põhjal.

Kokku randomiseeriti 572 patsienti vahekorras 1:1 saama atesolizumabi (rühm A) või kemoteraapiat (rühm B). Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni uurija hinnatud kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse

tekkimiseni. Kemoterapia raviskeeme on kirjeldatud tabelis 13. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, ECOG sooritusvõime skoori, histoloogia ning kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi TC ja IC rakkudes.

Tabel 13: Kemoterapia intravenoossed raviskeemid (IMpower110)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli või kuus 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
B (mitte-lamerakuline)	Tsisplatiin ^a (75 mg/m ²) + pemetrekseed ^a (500 mg/m ²) VÕI karboplatiin ^a (AUC 6) + pemetrekseed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrekseed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (lamerakuline)	Tsisplatiin ^a (75 mg/m ²) + gemtsitabiin ^{a,c} (1250 mg/m ²) VÕI karboplatiin ^a (AUC 5) + gemtsitabiin ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Parim toetusravi ^d

^a Tsisplatiini, karboplatiini, pemetrekseedi ja gemtsitabiini manustatakse kuni 4 või 6 tsükli lõppemiseni või haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

^b Pemetrekseedi manustatakse säilitusravina iga 21 päeva järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

^c Gemtsitabiini manustatakse iga tsükli 1. ja 8. päeval.

^d Üleminek kontrollrühmast (platinapõhine kemoterapia) atesolizumabi rühma (rühm A) ei olnud lubatud.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 28 päeva jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, samuti kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning pärast seda iga 9 nädala järel.

PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ TC või $\geq 1\%$ IC ning ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=554) olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64,5 aastat (vahemik: 30...87) ja 70% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid euroopiidse rassi esindajad (84%) ja asiaadid (14%). Enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (87%) ning patsientide ECOG sooritusvõime algskoor oli 0 (36%) või 1 (64%). Kokku 69%-l patsientidest oli mittelamerakuline ja 31%-l lamerakuline haigus. Suure PD-L1 ekspressiooniga (PD-L1 $\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) ning ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=205) olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused üldjuhul iseloomulikud laiemas uuringupopulatsioonis täheldatutele ning ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud.

Esmane tulemusnäitaja oli OS. OS-i vaheanalüüsi ajal näidati suure PD-L1 ekspressiooniga ja ilma EGFR mutatsioonide või ALK ümberkorraldusteta patsientidel (n=205) OS-i statistiliselt olulist paranemist atesolizumabi rühma (rühm A) randomiseeritud patsientidel kemoterapia rühmaga (rühm B) võrreldes (HR 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; OS-i mediaan 20,2 kuud vs. 13,1 kuud) kahepoolse p-väärtusega 0,0106. Suure PD-L1 ekspressiooniga patsientidel oli elulemuse jälgimisaja mediaan 15,7 kuud.

Uurivas OS-i analüüsis, kus nende patsientide jälgimisaeg oli pikem (mediaan: 31,3 kuud), ei olnud OS-i mediaan atesolizumabi rühmas esmase OS-i vaheanalüüsiga võrreldes muutunud (20,2 kuud) ning kemoterapia rühmas oli see 14,7 kuud (HR 0,76; 95% CI: 0,54; 1,09). Uuriva analüüsi põhilised tulemused on kokku võetud tabelis 14. OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad suure PD-L1 ekspressiooniga patsientidel on toodud joonistel 12 ja 13. Esimese 2,5 kuu jooksul suri rohkem patsiente atesolizumabi rühmas (16/107; 15,0%) kui kemoterapia rühmas (10/98; 10,2%). Varajaste surmadega seotud spetsiifilisi tegureid ei õnnestunud kindlaks teha.

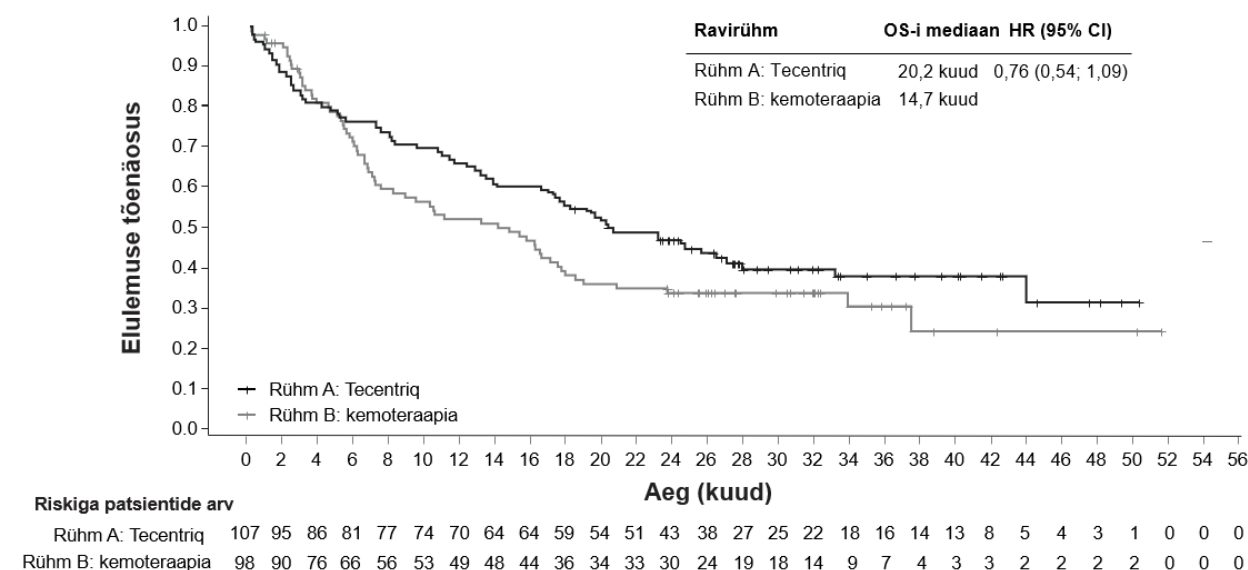
Tabel 14: Efektiivsuse kokkuvõtte suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A (atesolizumab)	Rühm B (kemoterapia)
Esmane tulemusnäitaja		
Üldine elulemus	n = 107	n = 98
Surmade arv (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Juhtude tekkeni kulunud aja mediaan (kuud)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12 kuu OS (%)	66,1	52,3
Teised tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Juhtude arv (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12 kuu PFS (%)	39,2	19,2
Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Ravivastuse saavutanute arv (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Täielike ravivastuste arv (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
Uurija hinnatud DOR (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Mediaan kuudes	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

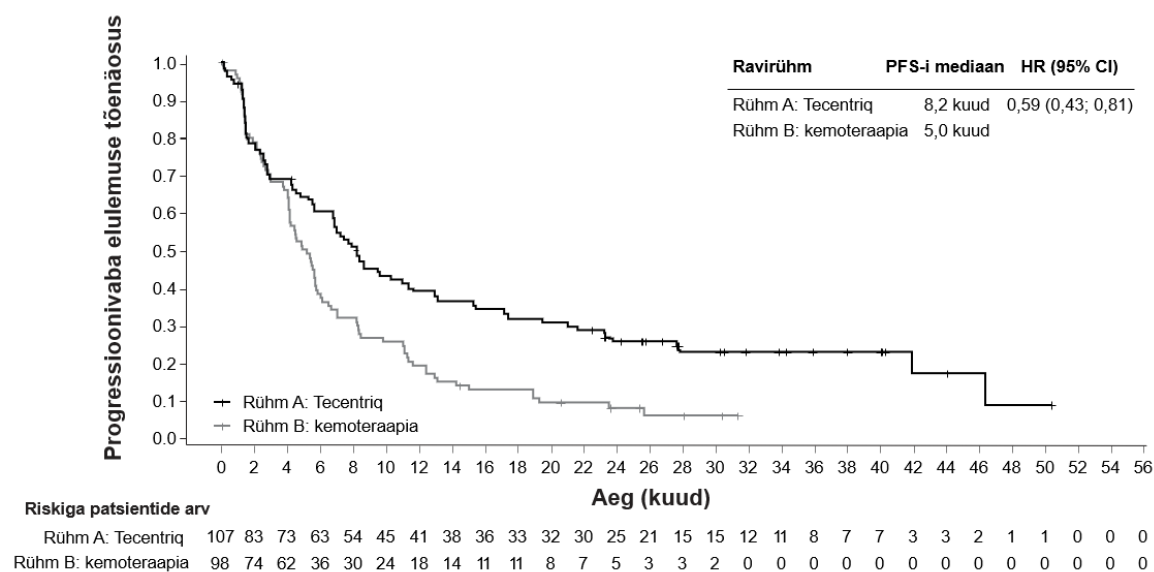
[‡] Stratifitseeritud soo ja ECOG sooritusvõime skoori (0 vs. 1) alusel

PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1; CI = usaldusvahemik; ORR = objektiivse ravivastuse määr; DOR = ravivastuse kestus; OS = üldine elulemus; NE = mittehinnatav.

Joonis 12: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)



Joonis 13: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver suure PD-L1 ekspressiooniga ($\geq 50\%$ TC või $\geq 10\%$ IC) patsientidel (IMpower110)



Atesolizumabi rühmas kemoterapia rühmaga võrreldes täheldatud OS-i paranemist näidati järjekindlalt kõigis suure PD-L1 ekspressiooniga patsientide alamrühmades, sealhulgas nii mittelamerakulise NSCLC-ga patsientidel (riskitiheduste suhe [HR] 0,62; 95% CI: 0,40; 0,96; OS-i mediaan 20,2 vs. 10,5 kuud) kui ka lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,56; 95% CI: 0,23; 1,37; OS-i mediaan saabumata vs. 15,3 kuud). ≥ 75 -aastaste patsientide ja mitte kunagi suitsetanud patsientide kohta järelduste tegemiseks on andmeid nende alamrühmade kohta liiga piiratud hulgal.

NSCLC teise valiku ravi

Subkutaanne ravimvorm

IMscin001 (BP40657): randomiseeritud Ib/III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid varem saanud platinapõhist keemiaravi

Avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud Ib/III faasi uuring BP40657 (IMscin001) viidi läbi, hindamaks subkutaanse Tecentriq' u farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust võrreldes intravenoosse atesolizumabiga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes ei olnud saanud vähi immuunravi (*cancer immunotherapy, CIT*) ja kellel oli ebaõnnestunud eelnev platinapõhine ravi. IMscin001 kavandati näitama atesolizumabi 1. tsükli (enne 2. tsükli annust) seerumi C_{min} ja mudelproгноositud AUC mittehalvemust 1. tsükli päevadel 0...21 subkutaanse atesolizumabi manustamisel võrreldes intravenoosse atesolizumabiga (esmane kaastulemusnäitaja). Teised tulemusnäitajad olid efektiivsus [PFS, ORR, OS, DOR] ja ohutus.

2. ossa (III faas) kaasati kokku 371 patsienti, kes randomiseeriti 2:1 saama kas 1875 mg subkutaanset Tecentriq' ut iga 3 nädala järel või 1200 mg intravenoosset atesolizumabi iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud.

Patsiendid jäeti uuringust välja juhul, kui neil oli anamneesis autoimmuunhaigus, esinesid aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, neile oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosuppressante.

Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 27...85) ja 69% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid euroopiidse rassi esindajad (67%). Ligikaudu kahel kolmandikul patsientidest (65%) oli mittelamerakuline haigus, 5%-l esines teadaolev EGFR mutatsioon, 2%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 40% olid PD-L1 positiivsed ($\geq 1\%$ TC ja/või $\geq 1\%$ IC rakkudel), 16%-l esinesid

uuringueelselt mitteaktiivsed KNS metastaasid, 26%-l oli ECOG PS 0 ja 74%-l oli ECOG PS 1 ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (70%). 80% olid saanud ühte eelnevat raviskeemi.

Esmase analüüsi ajal oli elulemuse järelkontrolli mediaan 4,7 kuud ja OS-i tulemused ei olnud valmis. Subkutaanse Tecentriq' u ravimvormi rühmas täheldati 86 (35%) ja intravenoosse atesolizumabi rühmas 37 (30%) surmajuhtu. *Post-hoc* ajakohastatud analüüs viidi läbi 9 kuud pärast esmast analüüsi, mil elulemuse kestuse järelkontrolli mediaan oli 9,5 kuud. Ajakohastatud analüüside efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 15 allpool.

Tabel 15: Ajakohastatud efektiivsusanalüüside kokkuvõte (IMscin001)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Subkutaanne Tecentriq	Intravenoosne Tecentriq
Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Ravivastuse saavutanute arv (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
95% CI	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Juhtude arv (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Juhtude arv (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

CI = usaldusvahemik; ORR = objektiivse ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral, v1.1

* kirjeldavad analüüsid

Intravenoosne ravimvorm

OAK (GO28915): randomiseeritud III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

III faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud uuring OAK viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus platinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis autoimmuunhaigus, aktiivsed või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid, kellele oli 28 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 36 nädala jooksul ja seejärel iga 9 nädala tagant. Kasvajaproove hinnati prospektiivselt PD-L1 ekspressiooni suhtes kasvajarakkudel (*tumour cells*, TC) ja kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel (*tumour-infiltrating immune cells*, IC).

Uuringusse kaasati kokku 1225 patsienti ning analüüsiplaani kohaselt kaasati esimesed 850 randomiseeritud patsienti efektiivsuse analüüsi. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressiooni staatus kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arv ja histoloogiline leid. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või dotsetakseeli.

Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli ravi kestuse mediaan 2,1 kuud dotsetakseeli rühmas ja 3,4 kuud atesolizumabi rühmas.

Esmase analüüsi populatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 33...85) ja 61% patsientidest olid mehed.

Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (70%). Ligikaudu kolmel neljandikul patsientidest oli mittelamerakuline histoloogiline leid (74%), 10%-l esines teadaolev EGFR mutatsioon, 0,2%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 10%-l ravieelsed kesknärvisüsteemi metastaasid ning enamik patsiente olid endised või praegused suitsetajad (82%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (37%) või 1 (63%). Seitsekümmend viis protsenti patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platiinapreparaati sisaldavat raviskeemi.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli OS. Tabelis 16 on esitatud kokkuvõtte selle uuringu põhilistest tulemustest 21-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaani puhul. Joonisel 14 on esitatud OS-i Kaplani-Meieri kõverad ITT populatsioonis. Joonisel 15 on kokku võetud OS-i tulemused ITT ja PD-L1 alarühmades, mis näitavad OS-i kasu atesolizumabi puhul kõigis alarühmades, sealhulgas patsientidel PD-L1 ekspressiooniga < 1% kasvajarakkudel ja kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel.

Tabel 16: Efektiivsuse kokkuvõtte esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad)* (OAK)

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Atesolizumab (n = 425)	Dotsetakseel (n = 425)
<i>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</i>		
<i>Elulemus</i>		
Surmade arv (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifitseeritud [‡] riskitiheduste suhe (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-väärtus**	0,0003	
12 kuu OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 kuu OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Teised tulemusnäitajad</i>		
<i>Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)</i>		
Surmade arv (%)	380 (89%)	375 (88%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
<i>Uurija hinnatud ORR (RECIST v1.1)</i>		
Ravile reageerinute arv (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
<i>Uurija hinnatud DOR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 58	n = 57
Mediaan kuudes	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = usaldusvahemik; DOR = ravivastuse kestus; NE = mittehinnatav; ORR = objektiivse ravivastuse määr; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; RECIST = ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.

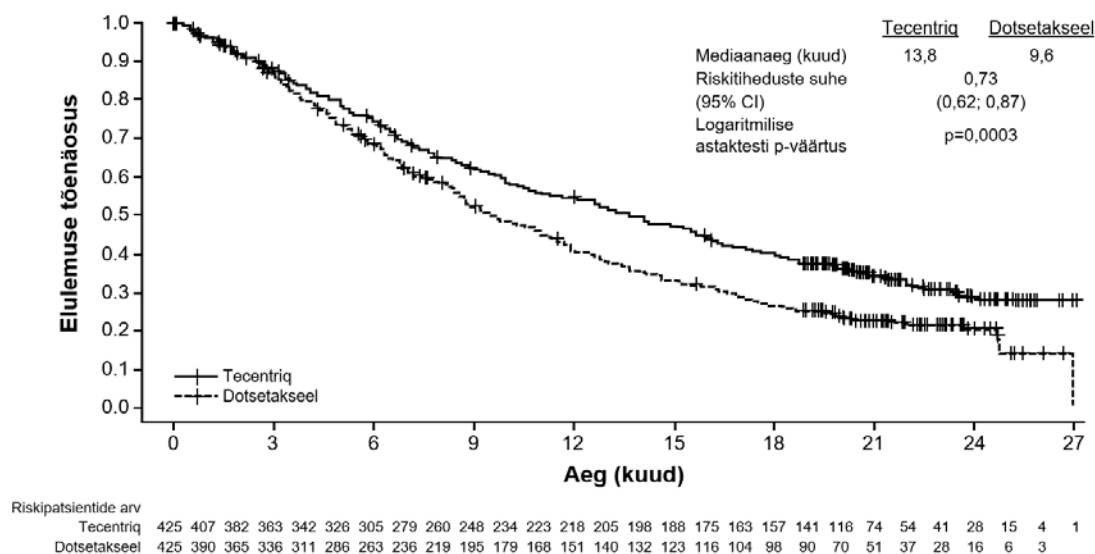
*Esmase analüüsi populatsioon koosnes esimesest 850 randomiseeritud patsiendist.

‡Stratifitseeritud järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressioon kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoteraapia skeemide arv ja histoloogiline leid.

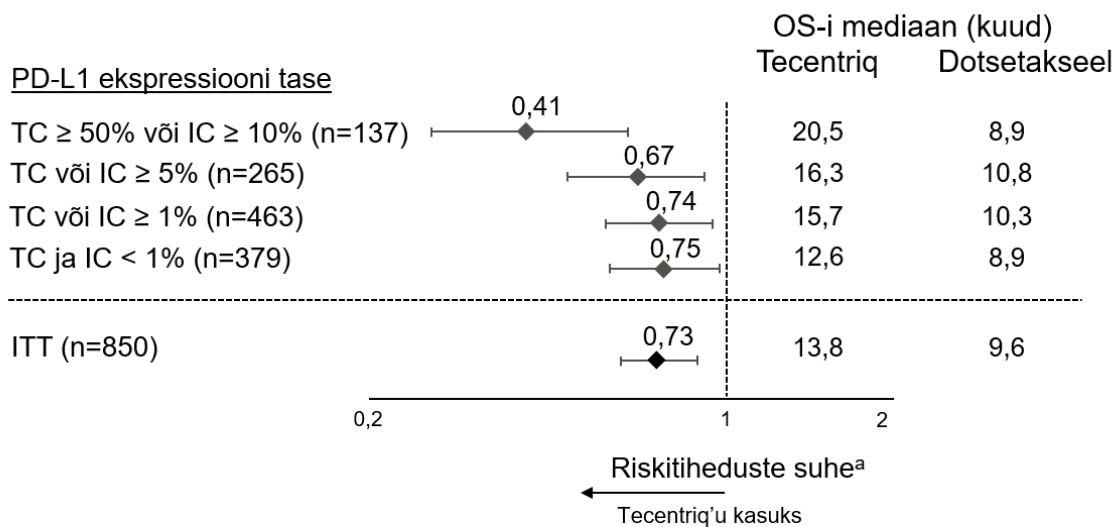
** Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

*** Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

Joonis 14: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver esmase analüüsi populatsioonis (kõik osalejad) (OAK)



Joonis 15: Üldise elulemuse blobogramm (Forest plot) PD-L1 ekspressiooni järgi esmase analüüsi populatsioonis (OAK)



^aStratifitseeritud HR ITT ja TC või IC ≥ 1% puhul. Stratifitseerimata HR teiste uuritavate alarühmade puhul.

Atesolizumabi puhul täheldati dotsetakseeliga võrreldes OS-i pikendamist nii mittelamerakulise NSCLC (riskitiheduste suhe [HR] 0,73; 95% CI: 0,60; 0,89; OS-i mediaan 15,6 vs. 11,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) kui lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,73; 95% CI: 0,54; 0,98; OS-i mediaan 8,9 vs. 7,7 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Täheldatud OS-i pikendamist demonstreeriti järjekindlalt patsientide alarühmade lõikes, kaasa arvatud ravieelsete ajumetastaasidega patsientidel (HR 0,54; 95% CI: 0,31; 0,94; OS-i mediaan 20,1 vs. 11,9 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) ning mitte kunagi suitsetanud patsientidel (HR 0,71; 95% CI: 0,47; 1,08; OS-i mediaan 16,3 vs. 12,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Kuid EGFR mutatsioonidega patsientidel ei ilmnenud OS-i pikendamist atesolizumabi puhul võrreldes dotsetakseeliga (HR 1,24; 95% CI: 0,71; 2,18; OS-i mediaan 10,5 vs. 16,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul).

Atesolizumabi puhul täheldati patsiendi kirjeldatud rindkerevalu süvenemiseni kulunud aja pikenemist, mida mõõdeti EORTC QLQ-LC13 põhjal, võrreldes dotsetakseeliga (HR 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; mediaani ei saavutatud kummaski rühmas). Teiste EORTC QLQ-LC13 põhjal mõõdetud kopsuvähi sümptomite (st köha, hingelduse ja käe-/õlavalu) süvenemiseni kulunud aeg oli sarnane atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega uuringu avatud ülesehituse tõttu.

POPLAR (GO28753): randomiseeritud II faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud keemiaravi

II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud kontrollitud uuring POPLAR viidi läbi lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga patsientidel, kelle haigus progresseerus plaatinapreparaati sisaldava raviskeemi saamise ajal või pärast seda hoolimata PD-L1 ekspressiooni staatusest. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Kokku 287 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas atesolizumabi (1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel kuni kliinilise toime kadumiseni) või dotsetakseeli (75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni). Randomiseerimine stratifitseeriti PD-L1 ekspressiooni staatuse järgi kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arvu ja histoloogilise leiu järgi. Ajakohastatud analüüs kokku 200 täheldatud surma ja 22-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaaniga näitas OS-i mediaani 12,6 kuud atesolizumabiga ravitud patsientidel vs. 9,7 kuud dotsetakseeliga ravitud patsientidel (HR 0,69; 95% CI: 0,52; 0,92). ORR oli 15,3% vs. 14,7% ning DOR-i mediaan 18,6 kuud vs. 7,2 kuud vastavalt atesolizumabi vs. dotsetakseeli puhul.

Väikerakk-kopsuvähk

Intravenoosne ravimvorm

IMpower133 (GO30081): randomiseeritud I/III faasi uuring varem kemoterapiat mittesaanud kaugelearenenud staadiumis SCLC-ga patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga

I/III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring IMpower133 viidi läbi selleks, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga varem kemoterapiat mittesaanud ES-SCLC-ga patsientidel.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid aktiivsed või ravimata KNS metastaasid, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini või 1 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 48 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala tagant. Patsientidele, kes vastasid ettenähtud kriteeriumidele ja andsid nõusoleku raviks pärast haiguse progresseerumist, tehti kasvaja hindamised iga 6 nädala järel kuni ravi lõpetamiseni.

Uuringusse kaasati kokku 403 patsienti, kes randomiseeriti (1:1) saama ühte tabelis 17 kirjeldatud raviskeemidest. Randomiseerimine stratifitseeriti soo, ECOG sooritusvõime skoori ja ajumetastaaside olemasolu järgi.

Tabel 17: Intravenoossed raviskeemid (IMpower133)

Raviskeem	Induktsioonravi (neli 21-päevast tsükli)	Säilitusravi (21-päevased tsüklid)
A	atesolizumab (1200 mg) ^a + karboplatiin (AUC 5) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atesolizumab (1200 mg) ^a
B	platseebo + karboplatiin (AUC 5) ^b + etoposiid (100 mg/m ²) ^{b,c}	platseebo

^a Atesolizumabi manustati seni, kuni patsient ei saanud enam uurija hinnangul ravist kliinilist kasu

^b Karboplatiini ja etoposiidi manustati kuni 4 tsükli saamiseni või haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik mis saabus esimesena

^c Etoposiidi manustati iga tsükli 1., 2. ja 3. päeval

Uuringupopulatsiooni demograafilised ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 26...90 aastat) ja 10% patsientidest olid 75-aastased ja vanemad. Enamik patsiente olid mehed (65%), valge rassi esindajad (80%) ja 9%-l olid ajumetastaasid ning enamik patsiente olid praegused või endised suitsetajad (97%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (35%) või 1 (65%).

Esmase analüüsi ajal oli patsientide elulemuse järelkontrolli kestuse mediaan 13,9 kuud.

Atesolizumabi kasutamisel kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga täheldati OS-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes kontrollrühmaga (HR 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; OS-i mediaan 12,3 kuud vs. 10,3 kuud). Pikema järelkontrolliga (mediaan: 22,9 kuud) uurivas OS-i lõplikus analüüsis jäi OS-i mediaan mõlemas rühmas muutumatuks võrreldes OS-i esmase vaheanalüüsiga. Esmasest analüüsist ja uurivast lõplikust OS-i analüüsist saadud PFS-i, ORR-i ja DOR-i tulemused on kokku võetud tabelis 18. OS-i ja PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud joonistel 16 ja 17. Peaaju metastaasidega patsientide kohta on liiga vähe andmeid järelduste tegemiseks selles populatsioonis.

Tabel 18: Efektiivsusandmete kokkuvõte (IMpower133)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Rühm A (atesolizumab + karboplatiin + etoposiid)	Rühm B (platseebo + karboplatiin + etoposiid)
Esmased liittulemusnäitajad		
OS-i analüüs*	n=201	n=202
Surmade arv (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediaanaeg juhtumite tekkeni (kuud)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-väärtus	0,0154***	
12 kuu OS (%)	51,9	39,0
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Juhtumite arv (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-väärtus	0,0170	
6 kuu PFS (%)	30,9	22,4
12 kuu PFS (%)	12,6	5,4
Muud tulemusnäitajad		
Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)**^	n=201	n=202
Ravivastuse saavutanute arv (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Täieliku ravivastuse saavutanute arv (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Osalise ravivastuse saavutanute arv (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
Uurija hinnatud DOR (RECIST 1.1)**^	n = 121	n = 130
Mediaan kuudes	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus

S=üldine elulemus

[‡] Stratifitseeritud soo ja ECOG sooritusvõime skoori järgi

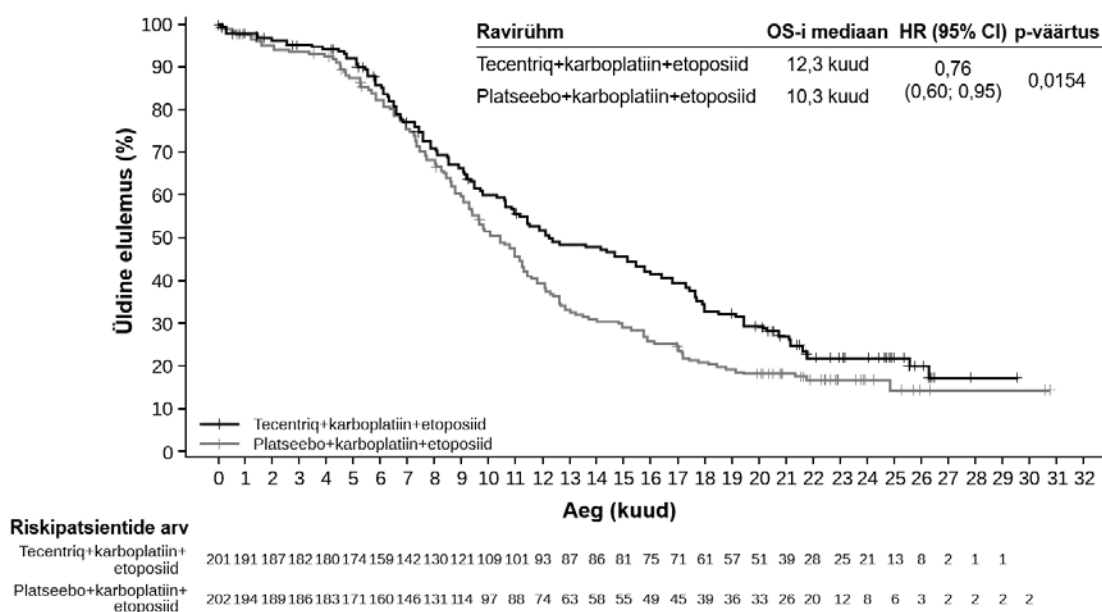
* Uuriva OS-i lõpliku analüüsi kliiniliste vaheandmete kuupäev: 24. jaanuar 2019

** PFS-i, ORR-i ja DOR-i analüüside kliiniliste vaheandmete kuupäev: 24. aprill 2018

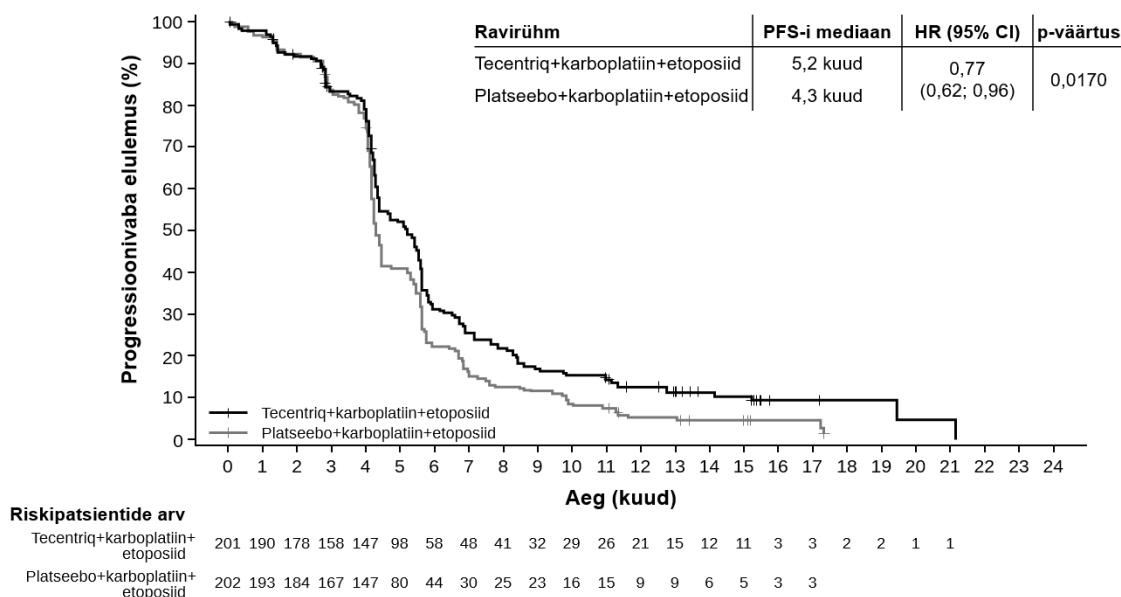
*** Ainult kirjeldavatel eesmärkidel

^ Kinnitatud ORR ja DoR on uurivad tulemusnäitajad

Joonis 16: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower133)



Joonis 17: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver (IMpower133)



Kolmiknegatiivne rinnanäärmevähk

Intravenoosne ravimvorm

IMpassion130 (WO29522): randomiseeritud III faasi uuring lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt metastaatilise haiguse ravi saanud

Viidi läbi III faasi topeltpime kahe uuringurühmaga mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud platseebokontrolliga uuring IMpassion130, et hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis nab-paklitakseeliga mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise TNBC-ga patsientidel, kes eelnevalt ei olnud saanud kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks. Patsientidele pidi sobima monoterapia taksaaniga (st puudusid kiire kliiniline progressioon, eluohtlikud vistseraalsed metastaasid või vajadus kiire sümptomite ja/või haiguskontrolli järele) ning uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid saanud eelnevat kemoterapiat neoadjuvant- või

adjuvantravina viimase 12 kuu jooksul, kellel oli anamneesis autoimmuunhaigus, kellele oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, kellel olid ravimata, sümptomaatilised või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid. Kasvaja hindamised viidi läbi iga 8 nädala järel (± 1 nädal) esimese 12 kuu jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning pärast seda iga 12 nädala järel (± 1 nädal).

Uuringusse kaasati kokku 902 patsienti, kes stratifitseeriti maksametastaaside esinemise, eelneva taksaanravi ja PD-L1 ekspresiooni staatuse järgi kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel (PD-L1 värvunud kasvajat infiltreerivad immuunrakud [*immune cells*, IC] $< 1\%$ kasvaja pinnast vs. $\geq 1\%$ kasvaja pinnast), hinnatuna VENTANA PD-L1 (SP142) analüüsi abil.

Patsiendid randomiseeriti saama 840 mg atesolizumabi või platseebot intravenoosse infusioonina iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval pluss nab-paklitakseeli (100 mg/m^2) intravenoosse infusioonina iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Patsiendid said ravi kuni haiguse radioloogilise progresseerumiseni RECIST v1.1 alusel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kui nab-paklitakseeli manustamine lõpetati vastuvõetamatu toksilisuse tekkimise tõttu, võis ravi atesolizumabiga jätkata. Ravitsükli arvu mediaan oli 7 atesolizumabi ja 6 nab-paklitakseeli puhul kummaski ravirühmas.

Uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalustatud. Enamik patsiente olid naised (99,6%), 67,5% olid euroopiidse rassi esindajad ja 17,8% asiaadid. Vanuse mediaan oli 55 aastat (vahemik: 20...86). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (58,4%) või 1 (41,3%). Kokku 41%-l uuringusse kaasatud patsientidest oli uuringu alguses PD-L1 ekspresioon $\geq 1\%$, 27%-l esinesid maksametastaasid ja 7%-l asümptomaatilised ajumetastaasid. Ligikaudu pooled patsiendid olid saanud (neo)adjuvantravina taksaani (51%) või antratsükliini (54%). Patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ olid demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused üldiselt iseloomulikud laiemas uuringupopulatsioonis täheldatutele.

Esmased efektiivsuse liitlulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ITT populatsioonis ja patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ RECIST v1.1 alusel, samuti üldine elulemus (*overall survival*, OS) ITT populatsioonis ja patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) RECIST v1.1 alusel.

Uuringus IMpassion130 patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ lõpliku PFS-i analüüsi ajal saadud PFS, ORR ja DOR tulemused 13-kuulise elulemuse järelkontrolli mediaani puhul on kokku võetud tabelis 19 ning PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonisel 18. Patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $< 1\%$ ei ilmnunud atesolizumabi lisamisel nab-paklitakseelile PFS-i pikenemist (HR 0,94; 95% CI 0,78; 1,13).

Lõplik OS-i analüüs viidi läbi patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$ ja järelkontrolli mediaaniga 19,12 kuud. OS-i tulemused on esitatud tabelis 19 ja Kaplani-Meieri kõverad joonisel 19. Patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $< 1\%$ ei ilmnunud atesolizumabi lisamisel nab-paklitakseelile OS-i pikenemist (HR 1,02; 95% CI 0,84; 1,24).

Uurivad alarühma analüüsid viidi läbi patsientidel PD-L1 ekspresiooniga $\geq 1\%$, mis hindasid eelnevat (neo)adjuvantravi, BRCA1/2 mutatsiooni ja asümptomaatiliste ajumetastaaside ravieelset esinemist.

Eelnevat (neo)adjuvantravi saanud patsientidel (n=242) oli peamise (lõpliku) PFS-i riskitiheduste suhe 0,79 ja lõpliku OS-i puhul 0,77, samal ajal kui eelnevat (neo)adjuvantravi mittesaanud patsientidel (n=127) oli peamise (lõpliku) PFS-i riskitiheduste suhe 0,44 ja lõpliku OS-i puhul 0,54.

Uuringus IMpassion130 kandsid 614 uuritud patsiendist patogeenseid BRCA1/2 mutatsioone 89 patsienti (15%). PD-L1+/BRCA1/2 mutatsiooniga patsientide alarühmas said 19 patsienti atesolizumabi pluss nab-paklitakseeli ja 26 platseebot pluss nab-paklitakseeli. Uuriva analüüsi põhjal

ja võttes arvesse väikest valimi suurust, ei tundu BRCA1/2 mutatsioonil olevat mõju atesolizumabi ja nab-paklitakseeliga saavutatavale kliinilisele PFS-i kasule.

Ravieelsete asümptomaatiliste ajumetastaasidega patsientidel puudusid tõendid efektiivsuse kohta, kuigi ravitud patsientide arv oli väike; atesolizumabi pluss nab-paklitakseeli rühmas (n=15) oli PFS-i mediaan 2,2 kuud ja platseebo pluss nab-paklitakseeli rühmas (n=11) 5,6 kuud (HR 1,40; 95% CI 0,57; 3,44).

Tabel 19 – Efektiivsusandmete kokkuvõte patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + nab-paklitakseel	Platseebo + nab-paklitakseel
<i>Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad</i>	n=185	n=184
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1) – esmane analüüs³		
Juhtude arv (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe \ddagger (95% CI)		0,62 (0,49; 0,78)
p-väärtus ¹		<0,0001
12 kuu PFS (%)	29,1	16,4
Uurija hinnatud PFS (RECIST v1.1) – ajakohastatud uuriv analüüs⁴		
Juhtude arv (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe \ddagger (95% CI)		0,63 (0,50...0,80)
p-väärtus ¹		<0,0001
12 kuu PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Surmade arv (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediaanaeg juhtude tekkeni (kuud)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe \ddagger (95% CI)		0,67 (0,53; 0,86)
<i>Teised ja uurivad tulemusnäitajad</i>		
Uurija hinnatud ORR (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Ravivastuse saavutanute arv (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Täielike ravivastuste arv (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Stabiilne haigus	38 (20,5%)	49 (26,8%)

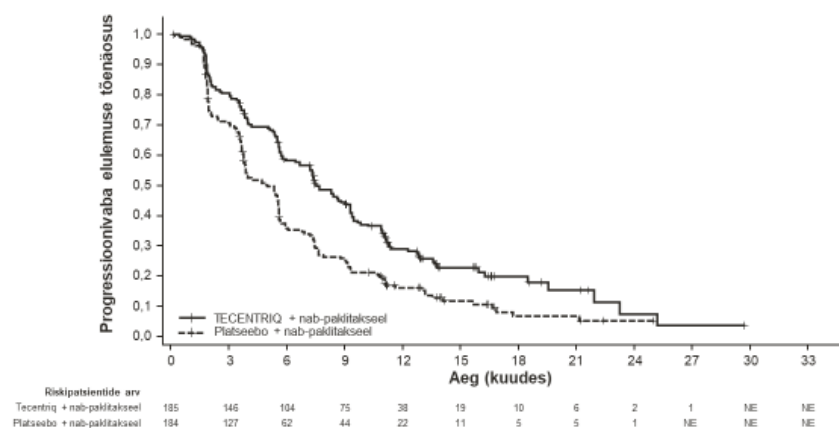
Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + nab-paklitakseel	Platseebo + nab-paklitakseel
Uurija hinnatud DOR ³	n=109	n=78
Mediaan kuudes	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.
2. Vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi hierarhiale ei testitud patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ formaalselt ravirühmadevahelisi OS-i võrdlusi.
3. Vastavalt PFS-i, ORR-i ja DOR-i lõplikule analüüsile ning OS-i esimesele vaheanalüüsile (kliinilised andmed seisuga 17. aprill 2018).
4. Vastavalt uurivale PFS-i analüüsile (kliinilised andmed seisuga 2. jaanuar 2019).
5. Vastavalt OS lõplikule analüüsile (kliinilised andmed seisuga 14. aprill 2020).

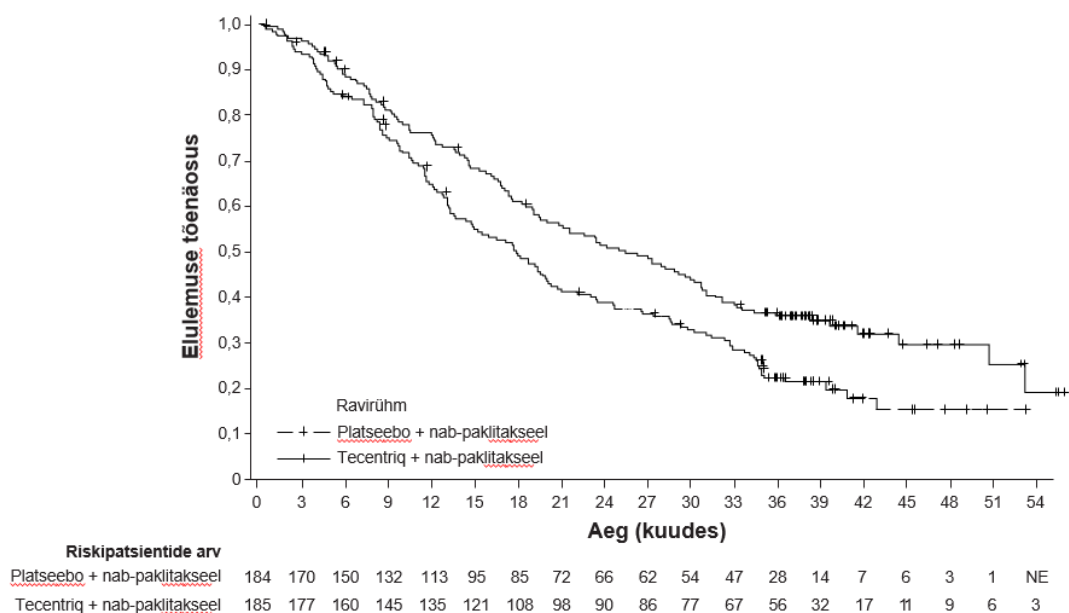
[‡] Stratifitseeritud maksametastaaside esinemise ja eelneva taksaanravi järgi.

PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1.; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus, NE=mittehinnatav

Joonis 18: Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Joonis 19: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver patsientidel PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$ (IMpassion130)



EORTC QLQ-C30 põhjal mõõdetud patsientide raporteeritud üldise tervises seisundi/terviseiga seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life, HRQoL*) halvenemiseni (püsiv ≥ 10 -punktiline halvenemine võrreldes ravieelse skooriga) kulunud aeg oli mõlemas ravirühmas sarnane, mis näitab, et kõigil patsientidel säilis ravieelne HRQoL võrreldava aja vältel.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Intravenoosne ravimvorm

IMbrave150 (YO40245): randomiseeritud III faasi uuring mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud, kombinatsioonis bevatsizumabiga

III faasi randomiseeritud mitmekeskuselise rahvusvahelise avatud uuringu IMbrave150 eesmärk oli hinnata atesolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis bevatsizumabiga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava HCC-ga patsientidel, kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud. Kokku 501 patsienti randomiseeriti (2:1) saama kas atesolizumabi (1200 mg) ja 15 mg/kg kk bevatsizumabi iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina või sorafeniiibi 400 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna, makrovaskulaarse invasiooni ja/või maksavälise leviku, α -fetoproteiini (AFP) algväärtuse ja ECOG sooritusvõime skoori alusel. Mõlema raviharu patsiendid said ravi kuni kliinilise kasu kadumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsiendid võisid lõpetada ravi kas atesolizumabi või bevatsizumabiga (nt kõrvaltoimete tõttu) ja jätkata monoteeraapiat kuni kliinilise kasu kadumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni monoteeraapia kasutamisel.

Uuringusse kaasati täiskasvanud, kelle haigus ei olnud kirurgilisele ja/või lokoregionaalsele ravile allunud või oli pärast seda progresseerunud, kellel oli Child-Pugh' A, ECOG 0/1 ja kes ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud. Verejooks (sh surmlõppega juhud) on bevatsizumabi teadaolev kõrvaltoime ning seedetrakti ülaosa verejooks on sage ja eluohtlik komplikatsioon HCC-ga patsientidel. Seega pidi patsiente olema kontrollitud veenilaiendite olemasolu suhtes 6 kuu jooksul enne ravi ning uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravieelse 6 kuu jooksul esinenud verejooksu veenilaienditest, verejooksu või suure verejooksuohuga veenilaiendeid ei olnud ravitud või oli mittetäielikult ravitud. Aktiivse B-hepatiidiga patsientidel pidi HBV DNA olema < 500 RÜ/ml

28 päeva jooksul enne uuringuravi alustamist ning nad pidid saama HBV vastast standardravi vähemalt 14 päeva jooksul enne uuringuga liitumist ja kogu uuringu kestel.

Patsiendid jäeti uuringust välja ka juhul, kui neil oli mõõdukas või raske astsiit, anamneesis hepaatilise entsefalopaatia, teadaolev fibrolamellaarne HCC, sarkomatoidne HCC, segatüüpi kolangiokartsinoom ja HCC, aktiivne HBV ja HCV koinfektsioon, anamneesis autoimmuunhaigus, neile oli randomiseerimisele eelneva 4 nädala jooksul manustatud nõrgestatud elusvaktsiini, 4 nädala jooksul süsteemseid immunostimulaatoreid või 2 nädala jooksul süsteemseid immunosupressante, neil esinesid ravimata või kortikosteroid-sõltuvad ajumetastaasid. Kasvaja hindamised tehti iga 6 nädala järel esimese 54 nädala jooksul pärast 1. tsükli 1. päeva ning seejärel iga 9 nädala järel.

Uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid raviharude vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemik: 26...88 aastat) ja 83% olid mehed. Enamik patsiente olid asiaadid (57%) ja euroopiidse rassi esindajad (35%). 40% olid Aasiast (välja arvatud Jaapanist) ning 60% mujalt maailmast. Ligikaudu 75%-l patsientidest esines makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik ning 37%-l oli AFP algväärtus ≥ 400 ng/ml. Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (62%) või 1 (38%). HCC peamised riskifaktorid olid B-hepatiidi infektsioon 48%-l, C-hepatiidi infektsioon 22%-l ja mitteviruslik haigus 31%-l patsientidest. HCC klassifikatsiooni BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) alusel esines staadium C 82%-l, staadium B 16%-l ja staadium A 3%-l patsientidest.

Esmased efektiivsuse liitulemusnäitajad olid OS ja IRF-i hinnatud PFS vastavalt RECIST v1.1-le. Esmase analüüsi ajal oli patsientide elulemuse järelkontrolli aja mediaan 8,6 kuud. Andmed näitasid IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud OS-i ja PFS-i statistiliselt olulist paranemist atesolizumabi + bevatsizumabi puhul võrreldes sorafeniibiga. Täheledata ka IRF-i poolt RECIST v1.1 ja HCC modifitseeritud RECIST (mRECIST) alusel hinnatud kinnitatud objektiivse ravivastuse määra (ORR) statistiliselt olulist paranemist. Esmase analüüsi põhilised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 20.

Kirjeldav ajakohastatud efektiivsusanalüüs viidi läbi elulemuse jälgimisaja mediaaniga 15,6 kuud. OS-i mediaan oli 19,2 kuud (95% CI: 17,0; 23,7) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 13,4 kuuga (95% CI: 11,4; 16,9) sorafeniibi harus, HR oli 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). PFS-i mediaan IRF-i hinnangul RECIST v1.1 alusel oli 6,9 kuud (95% CI: 5,8; 8,6) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 4,3 kuuga (95% CI: 4,0; 5,6) sorafeniibi harus, HR oli 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

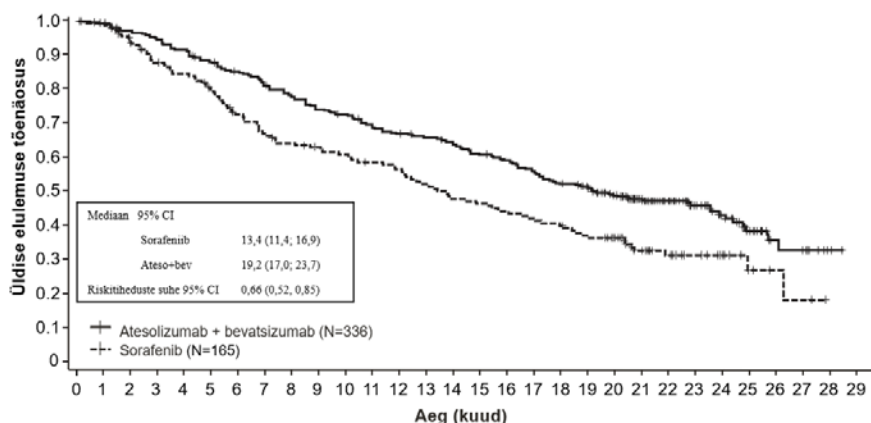
IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud ORR oli 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) atesolizumabi + bevatsizumabi harus ja 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) sorafeniibi harus. Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan IRF-i hinnangul RECIST v1.1 alusel kinnitatud ravivastusega isikutel oli 18,1 kuud (95% CI: 14,6; NE) atesolizumabi + bevatsizumabi harus võrreldes 14,9 kuuga (95% CI: 4,9; 17,0) sorafeniibi harus.

OS-i (ajakohastatud analüüs) ja PFS-i (esmane analüüs) Kaplani-Meieri kõverad on toodud vastavalt joonistel 20 ja 21.

Tabel 20: Efektiivsuse kokkuvõte (IMbrave150 esmane analüüs)

Põhilised efektiivsuse tulemusnäitajad	Atesolizumab + bevatsizumab	Sorafeniib
OS	n=336	n=165
Surmade arv (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Mediaanaeg juhu tekkeni (kuud)	NE	13,2
95% CI	(NE; NE)	(10,4; NE)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-väärtus ¹	0,0006	
6 kuu OS (%)	84,8%	72,3%
IRF-i hinnatud PFS, RECIST 1.1	n=336	n=165
Juhtude arv (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
PFS-i kestuse mediaan (kuud)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifitseeritud riskitiheduste suhe [‡] (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-väärtus ¹	< 0,0001	
6 kuu PFS	54,5%	37,2%
IRF-i hinnatud ORR, RECIST 1.1	n=326	n=159
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-väärtus ²	< 0,0001	
Täielike ravivastuste arv (%)	18 (5,5%)	0
Osaliste ravivastuste arv (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Stabiilse haigusega patsientide arv (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
IRF-i hinnatud DOR, RECIST 1.1	n=89	n=19
Mediaan kuudes	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,7; NE)
Vahemik (kuud)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
IRF-i hinnatud ORR, HCC mRECIST	n=325	n=158
Kinnitatud ravivastuse saavutanute arv (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-väärtus ²	< 0,0001	
Täielike ravivastuste arv (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Osaliste ravivastuste arv (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Stabiilse haigusega patsientide arv (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
IRF-i hinnatud DOR, HCC mRECIST	n=108	n=21
Mediaan kuudes	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,9; NE)
Vahemik (kuud)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
[‡] Stratifitseeritud geograafilise piirkonna (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarse invasiooni ja/või maksavälise leviku (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtuse (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) alusel 1. Põhineb kahepoolisel stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil 2. Kahepoolisel Cochran-Mantel-Haenszeli testil põhinevad nominaalsed p-väärtused + Tähistab tsenseeritud väärtust PFS=progressioonivaba elulemus; RECIST=ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral v1.1; HCC mRECIST = modifitseeritud RECIST hepatotsellulaarse kartsinoomi hindamiseks ; CI=usaldusvahemik; ORR=objektiivse ravivastuse määr; DOR=ravivastuse kestus; OS=üldine elulemus; NE=mittehinnatav		

Joonis 20: OS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMbrave150 ajakohastatud analüüs)

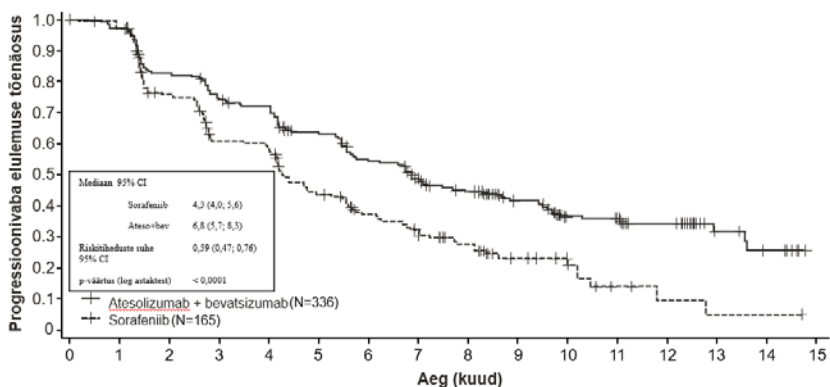


Riskipatsientide arv

Ateso + bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Riskiheduste suhe on saadud stratifitseeritud analüüsist. Stratifitseerimisfaktorid on geograafiline piirkond (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtus (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) skriiningul IxRS-i alusel.

Joonis 21: IRF-i poolt RECIST v1.1 alusel hinnatud PFS-i Kaplani-Meieri kõver ITT populatsioonis (IMbrave150 esmane analüüs)



Riskipatsientide arv

Atesolizumab+bevsalizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Riskiheduste suhe ja p-väärtus on saadud stratifitseeritud analüüsist.
Stratifitseerimisfaktorid on geograafiline piirkond (Aasia [välja arvatud Jaapan] vs. ülejäänud maailm), makrovaskulaarne invasioon ja/või maksaväline levik (esineb vs. puudub) ning AFP algväärtus (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) skriiningul IxRS-i alusel.

Efektiivsus eakatel

≥ 65-aastaste ja nooremate atesolizumabi monoterapiat saanud patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi efektiivsuse osas. Uuringus IMpower150 oli vanus ≥ 65 eluaastat seotud atesolizumabi vähenenud toimega patsientidel, kes said atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga.

Uuringutest IMpower150, IMpower133, IMpower110 ja IMscin001 ≥ 75-aastaste patsientide kohta saadud andmeid on järelduste tegemiseks liiga piiratud hulgal.

Lapsed

Intravenoosne ravimvorm

Atesolizumabi ohutuse ja farmakokineetika hindamiseks viidi läbi varase faasi mitmekeskuseline avatud uuring retsidiveerunud või progresseeruvate soliidtuumorite ning samuti Hodgkini ja mitte-Hodgkini lümfoomiga lastel (vanuses < 18 aastat, n=69) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 18...30 aastat, n=18). Patsiente raviti atesolizumabi intravenoosse annusega 15 mg/kg kk iga 3 nädala järel (vt lõik 5.2).

Subkutaanne ravimvorm

Lastel ei ole Tecentriq'ü süstelahusega spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tabelis 21 on näidatud atesolizumabi mudelproгноositud ekspositsiooni näitajad pärast subkutaanse Tecentriq'ü 1875 mg annuse manustamist iga 3 nädala järel ja intravenoosse atesolizumabi (1200 mg iga 3 nädala järel) manustamist uuringus IMscin001.

Atesolizumabi 1. tsükli C_{min} (st enne 2. tsükli annust) näitas Tecentriq'ü süstelahuse mitthalvemust võrreldes intravenoosse atesolizumabiga, kus geomeetriline keskmine suhe (*geometric mean ratio*, GMR) oli 1,05 (90% CI: 0,88...1,24).

1. tsükli päevade 0...21 mudelproгноositud AUC ($AUC_{0...21p}$) GMR oli 0,87 (90% CI: 0,83...0,92).

Maksimaalne süsteemse akumulatsiooni suhe pärast Tecentriq'ü süstelahuse 1875 mg annuse manustamist iga 3 nädala järel on 2,2.

Mudelproгноositud tasakaaluseisundi C_{min} ja AUC olid subkutaanse Tecentriq'ü ja intravenoosse atesolizumabi puhul võrreldavad (vt tabel 21). Farmakokineetiline analüüs näitab, et tasakaaluseisund saabub pärast 6...9 nädalat kestnud korduvat annustamist.

Tabel 21: Atesolizumabi mudelproгноositud ekspositsioon (geomeetriline keskmine koos 5. kuni 95. protsentiliga) pärast atesolizumabi subkutaanset või intravenoosset manustamist

Näitaja	Subkutaanne Tecentriq	Intravenoosne atesolizumab
C_{min} tasakaaluseisundis ^a (µg/ml)	205 (70,3...427)	179 (98,4...313)
AUC tasakaaluseisundis ^a (µg/ml•ööpäev)	6163 (2561...11 340)	6107 (3890...9334)

^a Mudelproгноositud ekspositsioon põhineb populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil

Imendumine

Tecentriq'ü süstelahust manustatakse subkutaanse süstena.

Uuringu IMscin001 randomiseeritud osa 1. tsükli andmete populatsiooni FK analüüsi põhjal oli absoluutne biosaadavus 61% ja esmane imendumismäär (K_a) on 0,37 (1/ööpäevas).

Atesolizumabi geomeetriline keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) oli 189 µg/ml ja maksimaalse seerumikontsentratsiooni sabumisaja mediaan (T_{max}) oli 4,5 päeva.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et tüüpilisel patsiendil on tsentraalne jaotusruumala 3,28 l ja püsiseisundi jaotusruumala 6,91 l.

Biotransformatsioon

Atesolizumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad erituvad põhiliselt katabolismi teel.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et atesolizumabi kliirens on 0,200 l ööpäevas ja tüüpiline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 27 päeva.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise ja ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi põhjal puudub vanusel (21...89 aastat), piirkonnal, etnilisel kuuluvusel, neerukahjustusel, kergel maksakahjustusel, PD-L1 ekspressiooni tasemel või ECOG sooritusvõime skooril mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Kehakaalul, sool, positiivsel ADA leiul, albumiinisaldusel ja kasvajakoomusel on statistiliselt oluline, kuid kliiniliselt mitteoluline toime atesolizumabi farmakokineetikale. Annuse kohandamist ei soovitata.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni FK analüüsis hinnati vanuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale. Vanusevahemikku 21...89 aastat kuuluvate patsientide (n = 472), kelle mediaanvanus oli 62 aastat, põhjal ei tuvastatud vanust intravenoosse atesolizumabi FK-d mõjutava olulise kaasmuutujana. Alla 65-aastaste (n = 274), 65...75-aastaste (n = 152) ja üle 75-aastaste patsientide (n = 46) vahel atesolizumabi farmakokineetika kliiniliselt olulist erinevust ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Alla 65-aastaste (n = 138), 65...75-aastaste (n = 89) ja üle 75-aastaste patsientide (n = 19) vahel ei täheldatud subkutaanse atesolizumabi FK kliiniliselt olulist erinevust.

Lapsed

Lastel (vanuses < 18 aastat, n = 69) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 18...30 aastat, n = 18) läbi viidud ühest varase faasi mitmekeskeskulisest avatud uuringust saadud farmakokineetilised tulemused näitavad, et intravenoosse atesolizumabi kliirens ja jaotusruumala olid võrreldavad iga 3 nädala järel 15 mg/kg kk saanud lastel ja iga 3 nädala järel 1200 mg saanud noortel täiskasvanud patsientidel, kui tulemusi normaliseeriti kehakaalu järgi, ning lastel oli ravimi ekspositsioon pigem madalam väiksema kehakaalu tõttu. Need erinevused ei olnud seotud atesolizumabi kontsentratsiooni vähenemisega allapoole terapeutilisi eesmärkväärtusi. Alla 2-aastaste laste kohta saadud andmeid on piiratud hulgal, mistõttu ei saa teha lõplikke järeldusi.

Lastel ei ole Tecentriq'ü süstelahusega spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud intravenoosse atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 60...89 ml/min/1,73 m²; n = 208) või mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; n = 116) neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) patsientidega võrreldes. Vaid üksikutel patsientidel oli raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,72 m²; n = 8) (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata.

Kerge (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²; n = 111) või mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²; n = 32) neerukahjustusega patsientidel ei leitud subkutaanse atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi normaalse neerufunktsiooniga (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 103) patsientidega võrreldes.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole atesolizumabiga spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud intravenoosselt või subkutaanselt manustatud atesolizumabi kliirensi kliiniliselt olulisi erinevusi kerge maksakahjustuse (bilirubiinisaldus ≤ ULN ja ASAT > ULN või bilirubiinisaldus > 1,0...1,5 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) või mõõduka maksakahjustusega (bilirubiinisaldus > 1,5...3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga (bilirubiinisaldus ≤ ULN ja ASAT ≤ ULN) patsientidega. Raske maksakahjustusega (bilirubiinisaldus > 3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) patsientide kohta andmed puuduvad. Maksakahjustust defineeriti Riikliku Vähiinstituudi organdüsfunksiooni tööühma (NCI-ODWG) maksa düsfunktsiooni kriteeriumide alusel (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustuse (bilirubiinisaldus > 3 x ULN ja ASAT-i mis tahes aktiivsus) mõju atesolizumabi farmakokineetikale on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Atesolizumabi kartsinogeense potentsiaali tuvastamiseks ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Atesolizumabi mutageense potentsiaali tuvastamiseks ei ole mutageensusuuringuid läbi viidud. Kuid monoklonaalsete antikehade puhul ei ole oodata mõju DNA-le või kromosoomidele.

Fertiilsus

Atesolizumabiga ei ole fertiilsusuuringuid läbi viidud, kuid kroonilise toksilisuse uuringus hinnati mõju isaste ja emaste Jaava makaakide reproduktiivorganitele. Intravenoosse atesolizumabi üks kord nädalas manustamine emastele ahvidele hinnangulise AUC juures, mis oli ligikaudu 6 korda suurem soovitatavat annust saavatel patsientidel täheldatust, viis ebaregulaarse menstruaaltsükli tekkeni ja äsjamoodustunud kollakehade puudumiseni munasarjades, mis olid pöörduvad. Puudus mõju isaste loomade reproduktiivorganitele.

Teratogeensus

Atesolizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooni- ega teratogeensusuuringuid läbi viidud. Loomkatsed on näidanud, et PD-L1/PD-1 raja inhibeerimine võib viia areneva loote immuunvahendatud äratõukeni, mis põhjustab loote surma. Atesolizumabi manustamine võib põhjustada lootekahjustust, sh embrüo/loote surma.

Subkutaanne ravimvorm

Hüaluronidaasi leidub enamikes inimese organismi kudedes. Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud rekombinantse inimese hüaluronidaasiga (sh farmakoloogilise ohutuse tulemusnäitajad) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. rHuPH20-ga läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnis embrüo/loote toksilisus hiirtel süsteemse ekspositsiooni suurte väärtuste puhul, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

L-histidiin

Äädikhape

L-metioniin

Polüsorbaat 20

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Ettevalmistatud süstal

Pärast viaalist süstlasse tõmbamist on Tecentriq' u süstelahus füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne kuni 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning kuni 8 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C hajusas päevavalguses, alates ettevalmistamise kellaajast.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus ära kasutada kohe pärast selle viaalist süstlasse tõmbamist, sest ravim ei sisalda konservante ega bakteriostaatilisi aineid. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast süstla ettevalmistamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumrõngaga kinnitatud ja plastmassist lilla äratõmmatava kaanega butüülkummist punnkorgiga I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 15 ml süstelahust.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstla ettevalmistamine

Tecentriq' u süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes.

Tecentriq' u süstelahus on kasutusvalmis lahus, mida EI tohi lahjendada ega teiste ravimpreparaatidega segada. Mitte loksutada.

Tecentriq' u süstelahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja.

Ei ole täheldatud sobimatust Tecentriq' u süstelahuse ning polüpropüleen (PP), polükarbonaadi (PC), roostevaba terase (SS), polüvinüülkloriidi (PVC) ja poliüuretaanide (PU) vahel.

Tecentriq' u süstelahus ei sisalda konservante ega bakteriostaatilist ainet.

- Võtke viaal külmkapist välja ja laske lahusel soojeneda toatemperatuurini.
- Tõmmake kogu Tecentriq' u süstelahuse viaali sisu ülekandenõela (soovitav on 18G nõel) kaudu steriilsesse süstlasse.
- Eemaldage ülekandenõel ja kinnitage süstla külge subkutaanne infusioonikomplekt (nt tiibadega/liblikas), mis sisaldab 23...25G roostevabast terasest süstenõela. Kasutage manustamiseks subkutaanset infusioonikomplekti, millesse jääv jääkkogus EI ületa 0,5 ml.
- Eeltäitke subkutaanne infusioonisüsteem ravimpreparaadi lahusega, et eemaldada infusioonisüsteemist õhk, ning peatuge enne vedeliku nõelani jõudmist.
- Pärast eeltäitmist ja lahuse liia süstlast väljutamist veenduge, et süstal sisaldab täpselt 15 ml lahust.
- Manustage ravim kohe, et vältida nõela ummistumist. ÄRGE säilitage ettevalmistatud süstalt nii, et selle külge on kinnitatud juba eeltäidetud s.c. infusioonikomplekt.

Kui annust ei manustata kohe, vt „Süstla säilitamine“ allpool.

Süstla säilitamine

- Kui annust ei manustata kohe, kasutage aseptilist tehnikat kogu Tecentriq' u süstelahuse viaalist süstlasse tõmbamisel, võttes arvesse annuse mahtu (15 ml) ja subkutaanse infusioonikomplekti eeltäitmismahtu. Vahetage ülekandenõel süstla sulgurkorgi vastu. ÄRGE kinnitage subkutaanset infusioonikomplekti süstla külge selle säilitamiseks.
- Kui süstalt hoitakse külmkapis, laske süstlal enne ravimi manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Hävitamine

Tecentriq' u sattumist keskkonda tuleb viia miinimumini. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1220/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
ŠVEITS

ja

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
SAKSAMAA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
SAKSAMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Tecentriq'ü turustamise algust peab müügiloa hoidja iga liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust ja anda teavet atesolizumabi oluliste tuvastatud riskide nähtude ja sümptomite, sealhulgas teatud immuunvahendatud kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide kohta ning vastavad tegevusjuhised.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Tecentriq'ut turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid/hooldajad, kes võivad Tecentriq'ut välja kirjutada ja kasutada, saanud järgmised teabematerjalid:

- Patsiendi kaart

Patsiendi kaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid:

- Atesolizumabi lühitutvustus (näidustus ja teabekaardi eesmärk).
- Teave selle kohta, et atesolizumab võib ravi ajal või pärast ravi põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, mis vajavad kohest ravi.
- Järgmiste kõrvaltoimete põhiliste nähtude ja sümptomite kirjeldus ning meeldetuletus, et sümptomite ilmnemisest, püsimisest või halvenemisest tuleb otsekohe teatada raviarstile:
 - Immuunvahendatud hepatiit
 - Immuunvahendatud pneumoniit
 - Immuunvahendatud koliit
 - Immuunvahendatud pankreatiit
 - Immuunvahendatud endokrinopaatiad (Tüüp I melliitdiabeet, hüpotüreos, hüpertüreos, neerupealiste puudulikkus ja hüpofüsiit)
 - Immuunvahendatud neuropaatiad (Guillaini-Barre sündroom, müasteeniline sündroom / myasthenia gravis, näonärvihälvatus)
 - Immuunvahendatud müeliit
 - Immuunvahendatud meningoentsefaliit
 - Immuunvahendatud müokardiit
 - Immuunvahendatud nefriit
 - Immuunvahendatud müosiit
 - Immuunvahendatud perikardi häired
 - Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
 - Infusiooniga seotud reaktsioonid
- Hoiatussõnum patsientidele, et ükskõik milliste loetletud nähtude ja sümptomite korral tuleb otsekohe nõu pidada oma arstiga ning mitte püüda ennast ise ravida.
- Meeldetuletus, et patsiendi kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda ja näidata seda igale tervishoiutöötajale, kes võib teid ravida.
- Kaardile peavad olema märgitud arsti kontaktandmed ja hoiatussõnum tervishoiutöötajatele, kes patsienti mis tahes ajal ravivad (kaasa arvatud erakorralises olukorras), et patsient kasutab Tecentriq'ut.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 840 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 14 ml kontsentraadi viaal sisaldab 840 mg atesolizumabi.
Pärast lahjendamist peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku
3,2...16,8 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

840 mg/14 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Viaali ei tohi loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1220/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tecentriq 840 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

840 mg/14 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi.
Pärast lahjendamist peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku
3,2...16,8 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, jää-äädikhape, sahharoos, polüisorbaat 20, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1200 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Viaali ei tohi loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1220/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat
atesolizumab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1200 mg/20 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecentriq 1875 mg süstelahus
atesolizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1875 mg atesolizumabi 15 ml-s lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), L-histidiin, äädikhape, L-metioniin, polüsorbaat 20, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1875 mg/15 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Viaali ei tohi loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1220/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tecentriq 1875 mg süstelahus
atesolizumab
Ainult subkutaaneks kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult subkutaaneks kasutamiseks

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1875 mg/15 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tecentriq 840 mg infusioonilahuse kontsentraat Tecentriq 1200 mg infusioonilahuse kontsentraat atesolizumab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tecentriq'ut manustamist
3. Kuidas Tecentriq'ut manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tecentriq'ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tecentriq

Tecentriq on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena atesolizumabi.

- See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma.
- Monoklonaalne antikeha on teatud tüüpi valk, mis tunneb ära ja seondub kindla sihtmärgiga organismis.
- See antikeha aitab immuunsüsteemil teie vähi vastu võidelda.

Milleks Tecentriq'ut kasutatakse

Tecentriq'ut kasutatakse järgmiste haiguste raviks täiskasvanutel:

- teatud tüüpi kusepõievähk, mida nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks.
- teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks.
- teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse väikerakk-kopsuvähiks.
- teatud tüüpi rinnavähk, mida nimetatakse kolmiknegatiivseks rinnavähiks.
- teatud tüüpi maksavähk, mida nimetatakse hepatotsellulaarseks kartsinoomiks.

Tecentriq'ut võivad saada patsiendid, kelle vähk on levinud teistesse kehaosadesse või pärast eelnevat ravi tagasi tulnud.

Tecentriq'ut võivad saada patsiendid, kelle kopsuvähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse, ning ravi järgneb operatsioonile ja keemiaravile. Operatsioonijärgset ravi nimetatakse adjuvantraviks.

Tecentriq'ut võib kasutada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. Tähtis on lugeda ka teiste teie raviks kasutatavate vähivastaste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

Kuidas Tecentriq toimib

Tecentriq seondub toime avaldamiseks organismis kindla valguga, mida nimetatakse programmeeritud rakusurma ligand 1 (PD-L1). See valk pärsib organismi immuunsüsteemi (kaitsesüsteemi), kaitstes

seeläbi vähirakke immuunrakkude rünnaku eest. Selle valguga seondudes aitab Tecentriq immuunsüsteemil vähi vastu võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Tecentriq'u manustamist

Tecentriq'ut ei tohi manustada

- kui olete atesolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tecentriq'u manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul organism ründab oma enda rakke).
- teile on öeldud, et teie vähk on levinud ajju.
- olete kunagi põdenud kopsupõletikku (nimetatakse pneumoniidiks).
- põete või olete põdenud maksa kroonilist viirusnakkust, sealhulgas B-hepatiiti (HBV) või C-hepatiiti (HCV).
- olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) või teil on omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS).
- teil on oluline kardiovaskulaarne (südame) haigus või verehäired või ebapiisava verevarustuse tagajärjel tekkinud organkahjustus.
- teil on tekkinud tõsised kõrvaltoimed muu antikeharavi suhtes, mis aitab organismil vähi vastu võidelda.
- teile on manustatud immuunsüsteemi stimuleerivaid ravimeid.
- teile on manustatud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.
- teile on manustatud nõrgestatud elusvaktsiini.
- teile on viimase kahe nädala jooksul antud ravimeid infektsioonide raviks (antibiootikume).

Tecentriq mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib põhjustada põletikku teie kehaosades. Teie risk selliste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, kus organism ründab oma rakke). Teil võib ka tihti esineda autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis enamikul juhtudest on kerged.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Tecentriq võib põhjustada teatud kõrvaltoimeid, millest tuleb otsekohe teavitada oma arsti. Need võivad ilmneda nädalaid või kuid pärast viimast annust. Öelge otsekohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist allpool loetletud sümptomit:

- kopsupõletik (pneumoniit): sümptomiteks võivad olla esmakordselt tekkinud või süvenev köha, hingeldus ja valu rindkeres;
- maksapõletik (hepatiit): sümptomiteks võivad olla naha või silmavalgete kollasus, iiveldus, oksendamine, veritsuse või verevalu teke, tume uriin ja kõhuvalu;
- soolepõletik (koliit): sümptomiteks võivad olla kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme iste), veri väljaheites ja kõhuvalu;
- kilpnäärme, neerupealiste ja ajuripatsi põletik (hüpötüreos, hüpertüreos, neerupealiste puudulikkus või hüpofüsiit): sümptomiteks võivad olla väsimus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus, meeleolu muutused, juuste väljalangemine, kõhukinnisus, pearinglus, peavalud, suurenenud janu, sagenenud urineerimine ja nägemise muutused;
- I tüüpi suhkurtõbi, sh tõsine ja mõnikord eluohtlik suhkurtõvest tingitud vere happesusega seotud seisund (diabeetiline ketoatsidoos): sümptomiteks võivad olla tavalisest suurem nälg või janu, vajadus sagedamini urineerida, kaalulangus, väsimus või selgelt mõtlemise raskused,

magusa või puuviljase lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu ja sügav või kiire hingamine;

- ajupõletik (entsefaliit) või ajukelmepõletik (meningiit): sümptomiteks võivad olla kaelakangestus, peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, silmade valgustundlikkus, segasus ja unisus;
- närvipõletik või probleemid närvidega (neuropaatia): sümptomiteks võivad olla käe- ja jalalihaste või näolihaste nõrkus, kahelinägemine, kõnehäired ja mälumisraskused, tuimus ning käte ja jalgade surisemine;
- seljaajupõletik (müeliit): sümptomiteks võivad olla valu, tundlikkuse häired, nagu tuimus, surisemine, külma- või põletustunne, käte või jalgade nõrkus ning põie- ja sooleprobleemid;
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit): sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- südamelihase põletik (müokardiit): sümptomite hulka võivad kuuluda õhupuudus, vähenenud koormustaluvus, väsimustunne, valu rindkeres, pahklude või jalgade paistetused, ebaregulaarne südamerütm ja minestamine;
- neerupõletik (nefriit): sümptomite hulka võivad kuuluda uriini hulga ja värvuse muutused, vaagnavalu ja turse üle kogu keha ning see võib viia neerupuudulikkuse tekkeni;
- lihasepõletik (müosiit): sümptomite hulka võivad kuuluda lihasnõrkus, pärast kõndimist või seismist esinev väsimus, komistamine või kukkumine ja neelamis- või hingamisraskused;
- rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (reaktsioonid, mis tekivad infusiooni ajal või ühe päeva jooksul pärast infusiooni): palavik, külmavärinad, õhupuudus ja õhetus;
- rasked nahareaktsioonid (SCAR-id): sümptomite hulka võivad kuuluda lööve, sügelus, villide teke nahal, naha mahakoormine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal;
- südant ümbritseva pauna põletik koos vedeliku kogunemisega paunas (mõnel juhul) (perikardi häired): sümptomid sarnanevad müokardiidi sümptomitele ning nende hulka võivad kuuluda valu rinnus (tavaliselt rindkere eesosas, valu on terav ning tugevneb sügaval hingamisel ja leeveneb istuma tõustes ja ettepoole kummardudes, kui tegemist on südamepauna põletikuga), köha, ebaregulaarne südame löögisagedus, pahklude, säärtede või kõhu paistetused, hingeldus, väsimus ja minestamine;
- seisund (hemofagotsütaarne lümfotsütoos), mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid: sümptomiteks võivad olla maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisraskused, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ja südameprobleemid.

Kui märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge püüdke ennast teiste ravimitega ise ravida. Teie arst võib:

- anda teile teisi ravimeid tüsistuste vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks;
- Tecentriq`u järgmise annuse manustamise edasi lükata;
- lõpetada ravi Tecentriq`uga.

Analüüsid ja kontroll

Enne ravi alustamist kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Ravi ajal tehakse ka vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest Tecentriq`u ohutus ja efektiivsus antud vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Tecentriq

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ravimite kohta, mida saab osta ilma retseptita, sealhulgas taimsete ravimite kohta.

Rasedus ja raseduse vältimine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Tecentriq'ut ei manustata raseduse ajal, välja arvatud juhul, kuid arst seda vajalikuks peab. See on vajalik sellepärast, et Tecentriq'u toime rasedatel on teadmata – on võimalik, et ravim võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid:
 - ravi ajal Tecentriq'uga ja
 - 5 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- Kui te jääte ravi ajal Tecentriq'uga rasedaks, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Ei ole teada, kas Tecentriq eritub rinnapiima. Küsige oma arstilt, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq'uga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui olete väsinud, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui tunnete ennast paremini.

3. Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut manustab vähiravi kogemusega arst haiglas või kliinikus.

Kui palju Tecentriq'ut manustatakse

Soovitatav annus on kas:

- 840 milligrammi (mg) iga kahe nädala järel või
- 1200 milligrammi (mg) iga kolme nädala järel või
- 1680 milligrammi (mg) iga nelja nädala järel.

Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut tilgutatakse veeni (nimetatakse veeniinfusiooniks).

Esimene infusioon kestab 60 minutit.

- Esimese infusiooni ajal jälgib arst teid hoolikalt.
- Kui teil ei teki esimese infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsiooni, kestavad järgmised infusioonid 30 minutit.

Kui kaua ravi kestab

Tecentriq'u manustamine kestab senikaua, kui te sellest kasu saate. Kuid ravi võidakse lõpetada, kui kõrvaltoimed on liiga suureks probleemiks.

Kui Tecentriq'u annus jääb vahele

Kui visiit jääb vahele, leppige kohe kokku uue visiidi toimumise aeg. Et ravi oleks igati tõhus, on väga tähtis infusioonidega jätkata.

Kui te lõpetate ravi Tecentriq'uga

Ärge lõpetage ravi Tecentriq'uga enne, kui olete seda arutanud oma arstiga, sest ravi lõpetamisel võib ravimi toime lakata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate mõnda allpool loetletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad. Need võivad tekkida nädalaid või kuid pärast viimast annust. Ärge püüdke ennast ise teiste ravimitega ravida.

Ainult Tecentriq'u kasutamisel

Kliinilistes uuringutes, milles manustati vaid Tecentriq'ut, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- palavik;
- iiveldus;
- oksendamine;
- tugev väsimus koos energiapuudusega (kurnatus);
- energiapuudus;
- naha sügelemine;
- kõhulahtisus;
- liigesevalu;
- lööve;
- söögiisu kaotus;
- hingeldus;
- kuseteede infektsioon;
- seljavalu;
- köha;
- peavalu.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- kopsupõletik (pneumoniit);
- madal hapnikutase, mis võib põhjustada hingeldust kopsupõletiku tulemusena (hüpoksia);
- kõhuvalu;
- valu lihastes ja luudes;
- maksapõletik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (mida näitavad analüüsid), mis võib olla maksapõletiku ilming;
- neelamisraskus;
- vereanalüüsid näitavad madalat kaaliumi- (hüpokaleemia) või naatriumisisaldust (hüponatreemia);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- kilpnäärme alatalitus (hüpotüreos);
- allergiline reaktsioon (infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus või anafülaksia);
- gripitaoline haigus;
- külmavärinad;
- soolepõletik;

- madal trombotsüütide arv, mille tõttu võib suurenda verevalumite või verejooksu tekkevõimalus;
- kõrge veresuhkru tase;
- külmetushaigus (nasofarüngiit);
- suu ja neelu valu või suukuivus;
- naha kuivus;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (võimalik neerukahjustus);
- kilpnäärme ületalitlus (hüpertüreoos);
- südamepauna põletik koos vedeliku kogunemisega südamepaunas (mõnel juhul) (perikardi häired).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- kõhunäärmepõletik;
- tuimus või halvatus, mis võivad olla Guillaini-Barré sündroomi nähud;
- ajukelmepõletik;
- neerupealiste hormoonide madal tase;
- I tüüpi suhkurtõbi (sh diabeetiline ketoatsidoos);
- müosiit (lihasepõletik);
- punased, kuivad, ketendavad paksenenud laigud nahal (psoriaas);
- neerupõletik;
- sügelus, villide teke nahal, naha mahakoormine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal, mis võivad olla tõsised (rasked nahareaktsioonid).

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- südamelihase põletik;
- *myasthenia gravis*, haigus, mis võib põhjustada lihasnõrkust;
- ajupõhimikul paikneva ajuripatsi põletik;
- silmapõletik (uveiit);
- hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, seisund, mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid;
- seljaajupõletik (müeliit);
- näo närvide ja lihaste nõrkus (näonärvihalvatus).

Muud teatatud kõrvaltoimed (teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- põiepõletik; nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, pakiline urineerimine, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

Tecentriq'u kasutamisel koos vähivastaste ravimitega

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes Tecentriq'u manustamisel koos vähivastaste ravimitega:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- vere punaliblede väike arv, mis võib põhjustada väsimust ja õhupuudust;
- vere valgeliblede väike arv koos palavikuga või ilma, mille tõttu võib suurenda infektsiooni (neutropeenia, leukopeenia);
- vereliistakute väike arv, mille tagajärjel võivad suurema tõenäosusega tekkida verevalumid või verejooks (trombotsütopeenia);
- kõhukinnisus;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada tuimust, valu ja/või liigutusfunktsiooni kadumist (perifeerne neuropaatia);
- kilpnäärme alatalitlus (hüpotüreoos);
- söögiisu kaotus;
- hingeldus;

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- nahasügelus;
- lööve;
- liigesevalu;
- tugev väsimus (kurnatus);
- palavik;
- peavalu;
- köha;
- valu lihastes ja luudes;
- oksendamine;
- seljavalu;
- energiapuudus;
- kopsuinfektsioon;
- külmetushaigus (nasofarüngiit);
- juuste väljalangemine;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- käte või jalgade turse.

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- vereanalüüsides madal kaaliumi- (hüpokaleemia) või naatriumisisaldus (hüponatreemia);
- suu või huulte põletik;
- häälekähedus (düsfoonia);
- madal magneesiumisisaldus (hüpomagneseemia), mis võib põhjustada nõrkust ja lihaskrampe, tuimust ja valu kätes ja jalgades;
- valk uriinis (proteiinuuria);
- minestus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (mida näitavad analüüsid), mis võib olla maksapõletiku ilming;
- maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia);
- lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) väike arv, mille tõttu võib suurenda infektsiooniõht;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testis (võimalik neerukahjustus);
- kilpnäärme ületalitlus (hüpertüreoos);
- peeringlus;
- infusiooniga seotud reaktsioonid;
- raske verenakkus (sepsis).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- punased, kuivad, ketendavad paksenenud laigud nahal (psoriaas);
- sügelus, villide teke nahal, naha mahakoorumine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestlal, mis võivad olla tõsised (rasked nahareaktsioonid);
- südamepauna põletik koos vedeliku kogunemisega südamepaunas (mõnel juhul) (perikardi häired).

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st

- hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, seisund, mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid;
- näo närvide ja lihaste nõrkus (näonärvihalvatus).

Kui märkate mõnda ülalootletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tecentriq'ut säilitada

Tecentriq'ut säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus vastavalt järgmistele tingimustele:

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.
- Lahjendatud lahust ei tohi hoida üle 24 tunni temperatuuril 2 °C...8 °C või üle 8 tunni toatemperatuuril (≤ 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Ärge kasutage ravimit, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Ravimid, mida enam ei kasutata, hävitab tervishoiutöötaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tecentriq sisaldab

- Toimeaine on atesolizumab. 1 ml sisaldab 60 mg atesolizumabi.
Üks 14 ml viaal sisaldab 840 mg atesolizumabi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 1200 mg atesolizumabi.
- Pärast lahjendamist peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku 3,2...16,8 mg/ml.
- Teised abiained on histidiin, jää-äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Tecentriq välja näeb ja pakendi sisu

Tecentriq on infusioonilahuse kontsentraat. See on selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

Tecentriq on saadaval ühte klaasviaali sisaldavas pakendis.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +371 - 6 7039831

Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahjendamisjuhised

Soovitava annuse 840 mg saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 14 ml Tecentriq' u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Soovitava annuse 1200 mg saamiseks tuleb viaalist välja tõmmata 20 ml Tecentriq' u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Soovitava annuse 1680 mg saamiseks tuleb kahest Tecentriq' u 840 mg viaalist välja tõmmata 28 ml Tecentriq' u kontsentraati ja lahjendada see polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Pärast lahjendamist peab lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon jääma vahemikku 3,2...16,8 mg/ml. Kotti tuleb pöörata ettevaatlikult, et vältida vahu teket. Lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist.

Parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste või värvuse muutuse esinemise korral ei tohi lahust kasutada.

Sobimatust ei ole täheldatud Tecentriq' u ja intravenoosse lahuse kottide vahel, mille ravimiga kokkupuutuvad pinnad on PVC-st, PO-st, PE-st või PP-st. Lisaks ei ole sobimatust täheldatud polüeetersulfoonist või polüsulfoonist süsteemisestest filtermembraanidega või PVC-st, PE-st, polübutadieenist või polüeeteruretaanist infusioonisüsteemide ja muude infusioonitarvikutega. Süsteemisestest filtermembraanide kasutamine on vabalt valitav.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kuni 30 päeva jooksul temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ alates lahuse valmistamisest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning tavaliselt ei tohi temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ olla säilitusaeg pikem kui 24 tundi või ümbritseva keskkonna temperatuuril ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) enam kui 8 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamisviis

Tecentriq' u manustatakse intravenoosse infusioonina. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena.

Tecentriq' u algannus tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib kõik järgnevad infusioonid manustada 30 minuti jooksul.

Mitte manustada teisi ravimeid sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

Tecentriq' u keskkonda sattumise oht tuleb viia miinimumini. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tecentriq 1875 mg süstelahus atesolizumab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tecentriq'u manustamist
3. Kuidas Tecentriq'ut manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tecentriq'ut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tecentriq ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Tecentriq

Tecentriq on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena atesolizumabi.

- See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatud ravimite rühma.
- Monoklonaalne antikeha on teatud tüüpi valk, mis tunneb ära ja seondub kindla sihtmärgiga organismis.
- See antikeha aitab immuunsüsteemil teie vähi vastu võidelda.

Milleks Tecentriq'ut kasutatakse

Tecentriq'ut kasutatakse järgmiste haiguste raviks täiskasvanutel:

- teatud tüüpi kusepõievähk, mida nimetatakse uroteliaalseks kartsinoomiks.
- teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks.
- teatud tüüpi kopsuvähk, mida nimetatakse väikerakk-kopsuvähiks.
- teatud tüüpi rinnavähk, mida nimetatakse kolmiknegatiivseks rinnavähiks.
- teatud tüüpi maksavähk, mida nimetatakse hepatotsellulaarseks kartsinoomiks.

Tecentriq'ut võivad saada patsiendid, kelle vähk on levinud teistesse kehaosadesse või pärast eelnevat ravi tagasi tulnud.

Tecentriq'ut võivad saada patsiendid, kelle kopsuvähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse, ning ravi järgneb operatsioonile ja keemiaravile. Operatsioonijärget ravi nimetatakse adjuvantraviks.

Tecentriq'ut võib kasutada kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega. Tähtis on lugeda ka teiste teie raviks kasutatavate vähivastaste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

Kuidas Tecentriq toimib

Tecentriq seondub toime avaldamiseks organismis kindla valguga, mida nimetatakse programmeeritud rakusurma ligand 1 (PD-L1). See valk püüab organismi immuunsüsteemi (kaitsesüsteemi), kaitstes seeläbi vähirakke immuunrakkude rünnaku eest. Selle valguga seondudes aitab Tecentriq

immuunsüsteemil vähi vastu võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Tecentriq'u manustamist

Tecentriq'ut ei tohi manustada

- kui olete atesolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tecentriq'u manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul organism ründab oma enda rakke).
- teile on öeldud, et teie vähk on levinud ajju.
- olete kunagi põdenud kopsupõletikku (nimetatakse pneumoniidiks).
- põete või olete põdenud maksa kroonilist viirusnakkust, sealhulgas B-hepatiiti (HBV) või C-hepatiiti (HCV).
- olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV) või teil on omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS).
- teil on oluline kardiovaskulaarne (südame) haigus või verehüüed või ebapiisava verevarustuse tagajärjel tekkinud organkahjustus.
- teil on tekkinud tõsised kõrvaltoimed muu antikeharavi suhtes, mis aitab organismil vähi vastu võidelda.
- teile on manustatud immuunsüsteemi stimuleerivaid ravimeid.
- teile on manustatud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.
- teile on manustatud nõrgestatud elusvaktsiini.
- teile on viimase kahe nädala jooksul antud ravimeid infektsioonide raviks (antibiootikume).

Tecentriq mõjutab teie immuunsüsteemi. See võib põhjustada põletikku teie kehaosades. Teie risk selliste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil juba on autoimmuunhaigus (seisund, kus organism ründab oma rakke). Teil võib ka tihti esineda autoimmuunhaiguse ägenemisi, mis enamikul juhtudest on kerged.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Tecentriq'u manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Tecentriq võib põhjustada teatud kõrvaltoimeid, millest tuleb otsekohe teavitada oma arsti. Need võivad ilmneda nädalaid või kuid pärast viimast annust. Öelge otsekohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist allpool loetletud sümptomit:

- kopsupõletik (pneumoniit): sümptomiteks võivad olla esmakordselt tekkinud või süvenev köha, hingeldus ja valu rindkeres;
- maksapõletik (hepatiit): sümptomiteks võivad olla naha või silmavalgete kollasus, iiveldus, oksendamine, veritsuse või verevalumi teke, tume uriin ja kõhuvalu;
- soolepõletik (koliit): sümptomiteks võivad olla kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme iste), veri väljaheites ja kõhuvalu;
- kilpnäärme, neerupealiste ja ajuripatsi põletik (hüpofüüsi, hüpertüreoos, neerupealiste puudulikkus või hüpopüüsiit): sümptomiteks võivad olla väsimus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus, meeleolu muutused, juuste väljalangemine, kõhukinnisus, pearinglus, peavalud, suurenenud janu, sagenenud urineerimine ja nägemise muutused;
- I tüüpi suhkurtõbi, sh tõsine ja mõnikord eluohtlik suhkurtõvest tingitud vere happesusega seotud seisund (diabeetiline ketoatsidoos): sümptomiteks võivad olla tavalisest suurem nälg või janu, vajadus sagedamini urineerida, kaalulangus, väsimus või selgelt mõtlemise raskused,

- magusa või puuviljase lõhnaga hingeõhk, magus või metalli maitse suus või uriini või higi lõhna muutus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu ja sügav või kiire hingamine;
- ajupõletik (entsefaliit) või ajukelmepõletik (meningiit): sümptomiteks võivad olla kaelakangestus, peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, silmade valgustundlikkus, segasus ja unisus;
 - närvipõletik või probleemid närvidega (neuropaatia): sümptomiteks võivad olla käe- ja jalalihaste või näolihaste nõrkus, kahelinägemine, kõnehäired ja mälumisraskused, tuimus ning käte ja jalgade surisemine;
 - seljaajupõletik (müeliit): sümptomiteks võivad olla valu, tundlikkuse häired, nagu tuimus, surisemine, külma- või põletustunne, käte või jalgade nõrkus ning põie- ja sooleprobleemid;
 - kõhunäärmepõletik (pankreatiit): sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
 - südamelihase põletik (müokardiit): sümptomite hulka võivad kuuluda õhupuudus, vähenenud koormustaluvus, väsimustunne, valu rindkeres, pahklude või jalgade paistetused, ebaregulaarne südamerütm ja minestamine;
 - neerupõletik (nefriit): sümptomite hulka võivad kuuluda uriini hulga ja värvuse muutused, vaagnavalu ja turse üle kogu keha ning see võib viia neerupuudulikkuse tekkeni;
 - lihasepõletik (müosiit): sümptomite hulka võivad kuuluda lihasnõrkus, pärast kõndimist või seismist esinev väsimus, komistamine või kukkumine ja neelamis- või hingamisraskused;
 - rasked infusiooniga seotud reaktsioonid (reaktsioonid, mis tekivad süstimise ajal või ühe päeva jooksul pärast süstimist): palavik, külmavärinad, õhupuudus ja õhetus;
 - rasked nahareaktsioonid (SCAR-id): sümptomite hulka võivad kuuluda lööve, sügelus, villide teke nahal, naha mahakoorumine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal;
 - südant ümbritseva pauna põletik koos vedeliku kogunemisega paunas (mõnel juhul) (perikardi häired): sümptomid sarnanevad müokardiidi sümptomitele ning nende hulka võivad kuuluda valu rinnus (tavaliselt rindkere eesosas, valu on terav ning tugevneb sügaval hingamisel ja leeveneb istuma tõustes ja ettepoole kummardudes, kui tegemist on südamepauna põletikuga), köha, ebaregulaarne südame löögisagedus, pahklude, säärtede või kõhu paistetused, hingeldus, väsimus ja minestamine;
 - seisund (hemofagotsütaarne lümfotsütoos), mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid: sümptomiteks võivad olla maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisraskused, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ja südameprobleemid.

Kui märkate mõnda ülalootletud sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge püüdke ennast teiste ravimitega ise ravida. Teie arst võib:

- anda teile teisi ravimeid tüsistuste vältimiseks ja sümptomite leevendamiseks;
- Tecentriq`u järgmise annuse manustamise edasi lükata;
- lõpetada ravi Tecentriq`uga.

Analüüsid ja kontroll

Enne ravi alustamist kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Ravi ajal tehakse ka vereanalüüse.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest Tecentriq`u ohutus ja efektiivsus antud vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Tecentriq

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ravimite kohta, mida saab osta ilma retseptita, sealhulgas taimsete ravimite kohta.

Rasedus ja raseduse vältimine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Tecentriq'ut ei manustata raseduse ajal, välja arvatud juhul, kuid arst seda vajalikuks peab. See on vajalik sellepärast, et Tecentriq'u toime rasedatel on teadmata – on võimalik, et ravim võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid:
 - ravi ajal Tecentriq'uga ja
 - 5 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- Kui te jääte ravi ajal Tecentriq'uga rasedaks, teavitage sellest oma arsti.

Imetamine

Ei ole teada, kas Tecentriq eritub rinnapiima. Küsige oma arstilt, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Tecentriq'uga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tecentriq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui olete väsinud, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui tunnete ennast paremini.

3. Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut manustab vähiravi kogemusega arst.

Kui palju Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'u süstelahuse soovitatav annus on 1875 mg iga kolme nädala järel.

Kuidas Tecentriq'ut manustatakse

Tecentriq'ut manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

- Süsted tehakse reiepiirkonda ligikaudu 7 minuti jooksul.
- Süstekohta vahetatakse vasaku ja parema reiepiirkonna vahel.
- Arst või meditsiiniõde teeb iga süste uude kohta (vähemalt 2,5 cm kaugusele ükskõik millisest eelmisest süstekohast) ning kohta, mis ei ole punetav, verevalumiga, hell või kõva.
- Teiste ravimite manustamiseks tuleb kasutada erinevaid süstekohti.

Kui kaua ravi kestab

Tecentriq'u manustamine kestab senikaua, kui te sellest kasu saate. Kuid ravi võidakse lõpetada, kui kõrvaltoimed on liiga suureks probleemiks.

Kui Tecentriq'u annus jääb vahele

Kui visiit jääb vahele, leppige kohe kokku uue visiidi toimumise aeg. Et ravi oleks igati tõhus, on väga tähtis infusioonidega jätkata.

Kui te lõpetate ravi Tecentriq'uga

Ärge lõpetage ravi Tecentriq'uga enne, kui olete seda arutanud oma arstiga, sest ravi lõpetamisel võib ravimi toime lakata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate mõnda allpool loetletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad. Need võivad tekkida nädalaid või kuid pärast viimast annust. Ärge püüdke ennast ise teiste ravimitega ravida.

Ainult Tecentriq'ü kasutamisel

Kliinilistes uuringutes, milles manustati vaid Tecentriq'ut, on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- palavik;
- iiveldus;
- oksendamine;
- tugev väsimus koos energiapuudusega (kurnatus);
- energiapuudus;
- naha sügelemine;
- kõhulahtisus;
- liigesevalu;
- lööve;
- söögiisu kaotus;
- hingeldus;
- kuseteede infektsioon;
- seljavalu;
- köha;
- peavalu.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- kopsupõletik (pneumoniit);
- madal hapnikutase, mis võib põhjustada hingeldust kopsupõletiku tulemusena (hüpoksia);
- kõhuvalu;
- valu lihastes ja luudes;
- maksapõletik;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (mida näitavad analüüsid), mis võib olla maksapõletiku ilming;
- neelamisraskus;
- vereanalüüsid näitavad madalat kaaliumi- (hüpokaleemia) või naatriumisisaldust (hüponatreemia);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- kilpnäärme alatalitus (hüpotüreos);
- allergiline reaktsioon (infusiooniga seotud reaktsioon, ülitundlikkus või anafülaksia);
- gripitaoline haigus;
- külmavärinad;
- soolepõletik;
- madal trombotsüütide arv, mille tõttu võib suurened verevalumite või verejooksu tekkevõimalus;
- kõrge veresuhkru tase;
- külmetushaigus (nasofarüngiit);
- suu ja neelu valu või suukuivus;
- naha kuivus;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (võimalik neerukahjustus);

- kilpnäärme ületalitlus (hüpertüreoos);
- südamepauna põletik koos vedeliku kogunemisega südamepaunas (mõnel juhul) (perikardi häired);
- paikne reaktsioon süstekohas.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- kõhunäärmepõletik;
- tuimus või halvatus, mis võivad olla Guillaini-Barré sündroomi nähud;
- ajukelmepõletik;
- neerupealiste hormoonide madal tase;
- I tüüpi suhkurtõbi (sh diabeetiline ketoatsidoos);
- müosiit (lihasepõletik);
- punased, kuivad, ketendavad paksenenud laigud nahal (psoriaas);
- neerupõletik;
- sügelus, villide teke nahal, naha mahakoormine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestel, mis võivad olla tõsised (rasked nahareaktsioonid).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- südamelihase põletik;
- *myasthenia gravis*, haigus, mis võib põhjustada lihasnõrkust;
- ajupõhimikul paikneva ajuripatsi põletik;
- silmapõletik (uveiit);
- hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, seisund, mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid;
- seljaajupõletik (müeliit);
- näo närvide ja lihaste nõrkus (näonärvihalvatus).

Muud teatatud kõrvaltoimed, esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- põiepõletik; nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, pakiline urineerimine, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

Tecentriq' u kasutamisel koos vähivastaste ravimitega

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes Tecentriq' u manustamisel koos vähivastaste ravimitega:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- vere punaliblede väike arv, mis võib põhjustada väsimust ja õhupuudust;
- vere valgeliblede väike arv koos palavikuga või ilma, mille tõttu võib suurenedada infektsioonioht (neutropeenia, leukopeenia);
- vereliistakute väike arv, mille tagajärjel võivad suurema tõenäosusega tekkida verevalumid või verejooks (trombotsütopeenia);
- kõhukinnisus;
- närvikahjustus, mis võib põhjustada tuimust, valu ja/või liigutusfunktsiooni kadumist (perifeerne neuropaatia);
- kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoos);
- söögiisu kaotus;
- hingeldus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- nahasügelus;
- lööve;
- liigesevalu;

- tugev väsimus (kurnatus);
- palavik;
- peavalu;
- köha;
- valu lihastes ja luudes;
- oksendamine;
- seljavalu;
- energiapuudus;
- kopsuinfektsioon;
- külmetushaigus (nasofariingit);
- juuste väljalangemine;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- käte või jalgade turse.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- vereanalüüsides madal kaaliumi- (hüpokaleemia) või naatriumisisaldus (hüponatreemia);
- suu või huulte põletik;
- häälekähedus (düsfoonia);
- madal magneesiumisisaldus (hüpomagneesemia), mis võib põhjustada nõrkust ja lihaskrampe, tuimust ja valu kätes ja jalgades;
- valk uriinis (proteinuuria);
- minestus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (mida näitavad analüüsid), mis võib olla maksapõletiku ilming;
- maitsetundlikkuse muutus (düsgeusia);
- lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgeliblede) väike arv, mille tõttu võib suureneha infektsioonihoht;
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testis (võimalik neerukahjustus);
- kilpnäärme ületalitlus (hüpertüreos);
- peeringlus;
- infusiooniga seotud reaktsioonid;
- raske verenakkus (sepsis).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- punased, kuivad, ketendavad paksenenud laigud nahal (psoriaas);
- sügelus, villide teke nahal, naha mahakoormine või nahahaavandid ja/või haavandid suus või nina, kurgu või suguelundite limaskestal, mis võivad olla tõsised (rasked nahareaktsioonid);
- südamepauna põletik koos vedeliku kogunemisega südamepaunas (mõnel juhul) (perikardi häired).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, seisund, mille puhul immuunsüsteem toodab liiga palju nakkuste vastu võitlevaid rakke, mida nimetatakse histiotsüütideks ja lümfotsüütideks, mis võivad põhjustada erinevaid sümptomeid;
- näo närvide ja lihaste nõrkus (näonärvihälvatus).

Kui märkate mõnda ülalootletud kõrvaltoimetest või kui need süvenevad, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tecentriq'ut säilitada

Tecentriq'ut säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus vastavalt järgmistele tingimustele:

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage ravimit, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab vöörosakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Ravimid, mida enam ei kasutata, hävitab tervishoiutöötaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tecentriq sisaldab

- Toimeaine on atesolizumab. 1 ml sisaldab 125 mg atesolizumabi. Üks viaal 15 ml lahusega sisaldab 1875 mg atesolizumabi.
- Teised koostisosad on L-histidiin, L-metioniin, äädikhape, sahharoos, polüsorbaat 20, rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20) ja süstevesi.

Kuidas Tecentriq välja näeb ja pakendi sisu

Tecentriq on süstelahus. See on selge, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

Tecentriq on saadaval ühte klaasviaali sisaldavas pakendis.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravimivigade vältimiseks on tähtis viaali etiketidelt kontrollida, kas patsiendile manustatakse talle välja kirjutatud õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne ravimvorm).

Tecentriq' u süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes.

Tecentriq' u süstelahus on kasutusvalmis lahus, mida EI tohi lahjendada ega teiste ravimpreparaatidega segada.

Tecentriq' u süstelahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja selle peab ette valmistama tervishoiutöötaja.

Ei ole täheldatud sobimatust Tecentriq' u süstelahuse ning polüpropüleen (PP), polükarbonaadi (PC), roostevaba terase (SS), polüvinüülkloriidi (PVC) ja poliüretaanide (PU) vahel.

Süstla ettevalmistamine

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Tecentriq' u süstelahus ära kasutada kohe pärast selle viaalist süstlasse tõmbamist, sest ravim ei sisalda konservante ega bakteriostaatilisi aineid.

- Võtke viaal külmkapist välja ja laske lahusel soojeneda toatemperatuurini.
- Tõmmake kogu Tecentriq' u süstelahuse viaali sisu ülekandenõela (soovitav on 18G nõel) kaudu steriilsesse süstlasse.
- Eemaldage ülekandenõel ja kinnitage süstla külge subkutaanne infusioonikomplekt (nt tiibadega/liblikas), mis sisaldab 23...25G roostevabast terasest süstenõela. Kasutage manustamiseks subkutaanset infusioonikomplekti, millesse jääv jääkkogus EI ületa 0,5 ml.
- Eeltäitke subkutaanne infusioonisüsteem ravimpreparaadi lahusega, et eemaldada infusioonisüsteemist õhk, ning peatuge enne vedeliku nõelani jõudmist.
- Pärast eeltäitmist ja lahuse liia süstlast väljutamist veenduge, et süstal sisaldab täpselt 15 ml lahust.
- Manustage ravim kohe, et vältida nõela ummistumist. ÄRGE säilitage ettevalmistatud süstalt nii, et selle külge on kinnitatud juba eeltäidetud s.c. infusioonikomplekt.

Kui annust ei manustata kohe, vt „Süstla säilitamine“ allpool.

Süstla säilitamine

- Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Kui annust ei manustata kohe, kasutage aseptilist tehnikat kogu Tecentriq' u süstelahuse viaalist süstlasse tõmbamisel, võttes arvesse annuse mahtu (15 ml) ja subkutaanse infusioonikomplekti eeltäitmismahtu. Vahetage ülekandenõel süstla sulgurkorgi vastu. ÄRGE kinnitage subkutaanset infusioonikomplekti süstla külge selle säilitamiseks.
- Ettevalmistatud süstalt võib hoida kuni 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning kuni 8 tunni jooksul temperatuuril ≤ 30 °C hajusas päevavalguses, alates ettevalmistamise kellaajast.
- Kui süstalt hoitakse külmkapis, laske süstlal enne ravimi manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Manustamisviis

Tecentriq' u süstelahus ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks ja seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena.

Enne manustamist tuleb Tecentriq'ü süstelahus külmkapist välja võtta ja lasta lahusel soojeneda toatemperatuurini. Tecentriq'ü süstelahuse manustamiseelse kasutamise ja käsitsemise juhised vt lõik 6.6.

Manustada 15 ml Tecentriq'ü süstelahust subkutaanselt reiepiirkonda ligikaudu 7 minuti jooksul. Soovitatav on kasutada subkutaanset infusioonikomplekti (nt tiibadega/liblikas). MITTE manustada patsiendile süsteemi jäänud jääkkogust.

Süstekohta tohib vahetada ainult vasaku ja parema reiepiirkonna vahel. Uus süste tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele varasemast süstekohast ja ravimit ei tohi kunagi süstida piirkonda, kus nahk on punetav, verevalumiga, hell või kõva. Ravikuuri käigus Tecentriq'ü subkutaanse ravimvormiga on teiste subkutaanselt manustatavate ravimite süstimiseks eelistatav kasutada erinevaid süstekohti.

Hävitamine

Tecentriq'ü keskkonda sattumise oht tuleb viia miinimumini. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.