

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecentriq 840 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tecentriq 840 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 14 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 840 mg atetsolitsumabia*.

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1200 mg atetsolitsumabia*.

Laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.

*Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu IgG1:n monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine (anti-programmed death-ligand 1), joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen pH on 5,5–6,1 ja osmolaalisuus on 129–229 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uroteelikarsinooma

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon

- aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai
- jos sispaltiinin ei katsota sopivan potilaalle, ja potilaan kasvainten PDL1-ilmentymä on $\geq 5\%$ (ks. kohta 5.1).

Varhaisvaiheen ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana täydellisen resektion ja platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoitoon aikuispotilaille, joilla on suuri syövän uusiutumisen riski, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on $\geq 50\%$ ja joiden ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen (ks. valintakriteerit kohdasta 5.1).

Pitkälle edennyt ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien

aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon. Jos ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, Tecentriq-hoito yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa on aiheellinen vain sen jälkeen, kun asianmukainen kohdennettu hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymä on kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa $\geq 10\%$ ja kun ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun platinapohjainen hoito ei sovellu potilaalle (ks. valintakriteerit kohdasta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettuja hoitoja ennen Tecentriq-hoidon antamista (ks. kohta 5.1).

Pienisoluinen keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon (ks. kohta 5.1).

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin kanssa aikuispotilaiden leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin.

Hepatosellulaarinen karsinooma

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä bevasitsumabin kanssa edennyttä tai leikkauksella poistettavaksi soveltumatonta hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun potilas ei ole aiemmin saanut systeemistä hoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Tecentriq-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Uroteelikarsinoomaa tai kolmoisnegatiivista rintasyöpää tai ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden PD-L1-testaus

Tecentriq-monoterapia

Jos käyttöaiheessa on niin määritelty, Tecentriq-hoidon valitsemisen potilaalle pitää tapahtua validoidulla testillä varmistetun kasvaimen PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Tecentriq-yhdistelmähoito

Aiemmin hoitamattomasta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden hoito pitää valita validoidulla testillä varmistetun kasvaimen PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelun Tecentriq-annos on joko 840 mg laskimoon kahden viikon välein tai 1200 mg laskimoon kolmen viikon välein **tai** 1680 mg laskimoon neljän viikon välein taulukon 1 mukaisesti.

Tutustu Tecentriq-yhdistelmähoidossa myös yhdistelmähoidossa käytettävien muiden valmisteiden täydellisiin tuotetietoihin (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1. Suositellut Tecentriq-annokset laskimoon

Käyttöaihe	Suositteltu annos ja hoitoaikataulu	Hoidon kesto
Tecentriq-monoterapia		
Uroteelikarsinooman ensilinjan hoito	840 mg 2 viikon välein tai 1200 mg 3 viikon välein tai 1680 mg 4 viikon välein	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito		
Platinahoitoon soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito		
Varhaisvaiheen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito	840 mg 2 viikon välein tai 1200 mg 3 viikon välein tai 1680 mg 4 viikon välein	1 vuoden ajan, paitsi jos tauti uusiutuu tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Yli 1 vuoden kestävää hoitoa ei ole tutkittu.
Uroteelikarsinooman toisen linjan hoito	840 mg 2 viikon välein tai 1200 mg 3 viikon välein tai 1680 mg 4 viikon välein	Kunnes kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoito		
Tecentriq-yhdistelmähoito		
Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito yhdistelmänä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: 840 mg 2 viikon välein tai 1200 mg 3 viikon välein tai 1680 mg 4 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä tai kuusi hoitosykliä): Bevasitsumabia, paklitakselia ja sen jälkeen karboplatiinia annetaan kolmen viikon välein.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.

Käyttöaihe	Suosittelut annos ja hoitoaikataulu	Hoidon kesto
	Ylläpitovaihe (ilman solunsalpaajia): bevasitsumabi 3 viikon välein.	
Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito yhdistelmänä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: • 840 mg 2 viikon välein tai • 1200 mg 3 viikon välein tai • 1680 mg 4 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä tai kuusi hoitosykliä): Nab-paklitakseli ja karboplatiini annetaan päivänä 1; lisäksi nab-paklitakselia annetaan kunkin kolmiviikkoisen hoitosyklin päivinä 8 ja 15.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.
Levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito yhdistelmänä karboplatiinin ja etoposidin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: • 840 mg 2 viikon välein tai • 1200 mg 3 viikon välein tai • 1680 mg 4 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä hoitosykliä): Karboplatiini ja sen jälkeen etoposidi annetaan päivänä 1; etoposidia annetaan myös kunkin kolmiviikkoisen hoitosyklin päivinä 2 ja 3.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.
Leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoito yhdistelmänä nab-paklitakselin kanssa	• 840 mg 2 viikon välein tai • 1200 mg 3 viikon välein tai • 1680 mg 4 viikon välein Tecentriq pitää antaa ensin, jos samana päivänä annetaan nab-paklitakselia. Nab-paklitakselia pitää antaa 100 mg/m ² kunkin 28-päiväisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Edenneen tai leikkauksella poistettavaksi soveltumattoman hepatosellulaarisen karsinooman hoito yhdistelmänä bevasitsumabin kanssa	• 840 mg 2 viikon välein tai • 1200 mg 3 viikon välein tai • 1680 mg 4 viikon välein Tecentriq pitää antaa ensin, jos samana päivänä annetaan bevasitsumabia. Bevasitsumabia annetaan annoksena 15 mg/kg 3 viikon välein.	Kunnes kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Tecentriq-annos jää antamatta, annos on annettava mahdollisimman pian. Antoaikataulua on muutettava niin, että asianmukainen antoväli säilyy.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Tecentriq-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annostelun siirtäminen tai hoidon lopettaminen (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8)

Taulukko 2. Ohjeet Tecentriq-annoksen muutoksiin

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti potilailla, joilla ei ole hepatosellulaarista karsinoomaa	Aste 2: (ALAT tai ASAT $> 3\text{--}5$ x viitevälin yläraja [upper limit of normal, ULN]) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3$ x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (ALAT tai ASAT > 5 x ULN) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 3 x ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti potilailla, joilla on hepatosellulaarinen karsinooma	Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa viitevälin rajoissa ja suurenee tasolle > 3 x – ≤ 10 x ULN <i>tai</i> Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa > 1 – ≤ 3 x ULN ja suurenee tasolle > 5 x – ≤ 10 x ULN <i>tai</i>	Keskeytä Tecentriq-hoito Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa $> 3x - \leq 5x$ ULN ja suurenee tasolle $> 8x - \leq 10x$ ULN	
	Jos ASAT/ALAT suurenee tasolle $> 10x$ ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus suurenee tasolle $> 3x$ ULN	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi
Koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) <i>tai</i> oireinen koliitti	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 ripuli tai koliitti (hengenvaarallinen, kiireellinen hoito aiheellista)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hypotyreoosi tai hypertyreoosi	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito <u>Hypotyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan kilpirauhasen korvaushoidolla ja TSH- pitoisuudet pienenevät. <u>Hypertyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan tyreostaattisella lääkevalmisteella ja kilpirauhasen toiminta paranee.
Lisämunuaisen vajaatoiminta	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Hypofysiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Tyypin 1 diabetes mellitus	Asteen 3 tai 4 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.
Ihottuma/vaikeat ihon lääkereaktiot (SCAR)	Aste 3 tai epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai varmistunut Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä, meningoencefaliitti ja kasvohalvaus	Asteen 1 tai 2 kasvohalvaus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma häviää täysin. Jos tapahtuma ei häviä täysin Tecentriq-hoidon ollessa keskeytettynä, lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
	Kaikkien vaikeusasteiden myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä ja meningoencefaliitti tai asteen 3 tai 4 kasvohalvaus	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myeliitti	Aste 2, 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Haimatulehdus	Asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuden suureneminen ($> 2,0 \times$ ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
		12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 tai minkä tahansa vaikeusasteen toistuva haimatulehdus	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänlihastulehdus		
	Aste 2 tai vaikeampiasteinen	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Munuaistulehdus	Aste 2: (kreatiniinipitoisuus $> 1,5\text{--}3,0\times$ lähtötilanteen arvo tai $> 1,5\text{--}3,0\times$ ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (kreatiniinipitoisuus $> 3,0\times$ lähtötilanteen arvo tai $> 3,0 \times$ ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myosiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito.
	Asteen 4 tai asteen 3 toistuva myosiitti	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänpussin sairaudet	Asteen 1 sydänpussitulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. ²
	Aste 2 tai vaikeampiasteinen	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	Epäilty hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi ¹	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Aste 2 tai aste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutukset vähenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0–1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai toistuva aste 3	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi (paitsi jos kyseessä on hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa pysyvä umpierityssairaus).
Muut haittavaikutukset	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Hidasta infuusionopeutta tai keskeytä infuusion anto. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma on korjautunut.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = viitevälin yläraja (upper limit of normal).

Huom.: Toksisuuden vaikeusasteen pitää perustua voimassa olevaan National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) -luokitukseen.

¹ vaikeusasteesta riippumatta

² tee tarkka sydäntutkimus syyn selvittämiseksi, ja hoida asianmukaisesti

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Tecentriq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Iäkkäät potilaat

≥ 65-vuotiaiden potilaiden Tecentriq-annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Aasialaista syntyperää olevat potilaat

Aasialaista syntyperää olevilla potilailla havaittiin IMpower150-tutkimuksessa lisääntyntä hematologista toksisuutta, ja sen vuoksi paklitakselin aloitusannokseksi suositellaan 175 mg/m² kolmen viikon välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasryhmästä voitaisiin tehdä päätelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa. Tecentriq-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) suorituskykyluokka ≥ 2

ECOG-suorituskykyluokan ≥ 2 potilaita ei otettu mukaan uroteelikarsinooman toisen linjan hoitoa, kolmoisnegatiivista rintasyöpää, levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää eikä hepatosellulaarista karsinoomaa koskeneisiin klinisiin tutkimuksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketit ja siten varmistaa, että annetaan oikeaa potilaalle määrättyä lääkemuotoa (laskimoon tai ihon alle).

Tecentriq-valmisteen laskimoon annettava lääkemuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi ihon alle, ja sitä saa antaa vain infuusiona laskimoon. Infuusioita ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Tecentriq-valmisteen laskimoon annettavaa lääkemuotoa parhaillaan saavien potilaiden hoitoon voidaan vaihtaa atetsolitsumabi-injektioneste, tai päinvastoin.

Ensimmäinen laskimoon annettava Tecentriq-annos on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää hyvin ensimmäisen infuusion, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atetsolitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Useimmat atetsolitsumabihoidon aikana esiintyneet immuunivälitteiset haittavaikutukset korjautuivat, kun atetsolitsumabihoito keskeytettiin ja aloitettiin kortikosteroidi- ja/tai tukihoito. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu. Atetsolitsumabin immuunivälitteisiä haittavaikutuksia voi ilmaantua viimeisen atetsolitsumabiannoksen jälkeen.

Epäiltäessä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on tehtävä perusteelliset tutkimukset syyn varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella atetsolitsumabihoito on keskeytettävä, ja potilaalle on annettava kortikosteroideja. Kun haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot potilaista, joiden immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei saatu hallintaan systeemisesti käytetyillä kortikosteroideilla, osoittavat, että muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä voidaan harkita.

Atetsolitsumabin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos jokin asteen 3 immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos ilmaantuu jokin asteen 4 immuunivälitteinen haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, jotka ovat hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Havainnoivista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että immuunivälitteisten haittavaikutusten riski voi autoimmuunitautia ennestään sairastavilla potilailla olla lisääntynyt immuuniaktivaation vapauttajahoidon jälkeen verrattuna riskiin potilailla, joilla ei ole ennestään autoimmuunitautia. Lisäksi perussairautena sairastetun autoimmuunitaudin äkillinen paheneminen oli yleistä, mutta valtaosin lievä ja hallittavissa.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja muut kuin immuunivälitteiseen pneumoniittiin viittaavat syyt on suljettava pois.

Asteen 2 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai 4 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla hepatiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja bilirubiinipitoisuuksia pitää seurata ennen atetsolitsumabihoitoa aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sekä kliinisen arvion perusteella tarpeen mukaan.

Jos potilaalla, jolla ei ole hepatosellulaarista karsinoomaa, asteen 2 tapahtuma (ALAT tai ASAT $> 3-5 \times \text{ULN}$ tai veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5-3 \times \text{ULN}$) jatkuu pidempään kuin 5–7 päivää, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai asteen 4 tapahtumien (ALAT tai ASAT $> 5,0 \times \text{ULN}$ tai veren bilirubiinipitoisuus $> 3 \times \text{ULN}$) ilmaantuessa atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Jos potilaalla, jolla on hepatosellulaarinen karsinooma, ALAT tai ASAT on lähtötilanteessa viitearvojen rajoissa ja suurenee tasolle $> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$ tai on lähtötilanteessa $> 1 \text{ ULN} - \leq 3 \times \text{ULN}$ ja suurenee tasolle $> 5 - \leq 10 \times \text{ULN}$ tai on lähtötilanteessa $> 3 \text{ ULN} - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja suurenee tasolle $> 8 - \leq 10 \times \text{ULN}$ yli 5–7 päivän ajaksi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos ALAT tai ASAT suurenee tasolle $> 10 \times \text{ULN}$ tai kokonaisbilirubiinipitoisuus suurenee tasolle $> 3 \times \text{ULN}$, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen koliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata koliitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalla on asteen 2 tai 3 ripulia (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) tai koliitti (oireinen). Jos oireet jatkuvat asteen 2 ripulin tai koliitin yhteydessä > 5 päivää tai uusiutuvat, potilaalle on aloitettava hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, hänelle on aloitettava laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, aloitetaan hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 (hengenvaarallisen, kiireellistä hoitoa vaativan) ripulin tai koliitin ilmetessä atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Koliittiin liittyvä mahdollinen komplikaatio maha-suolikanavan perforaatio pitää ottaa huomioon.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hypotyreoosia, hypertyreoosia, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittiä ja tyypin 1 diabetes mellitusta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata umpierityssairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen atetsolitsumabihoitoa sekä säännöllisesti hoidon aikana. Jos potilaalla on kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuuksia ennen hoitoa, potilaalle on harkittava tarkoituksenmukaista hoitoa.

Jos kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuudet ovat oireettomia, potilaalle voidaan antaa atetsolitsumabihoitoa. Jos potilaalla on oireinen hypotyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan kilpirauhashormonin korvaushoito. Pelkkä hypotyreoosi voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman kortikosteroideja. Jos potilaalla on oireinen hypertyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan hoito tyreostaattisella lääkevalmisteella. Kun oireet ovat hallinnassa ja kilpirauhasen toiminta paranee, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa.

Jos potilaalla on oireinen lisämunuaisten vajaatoiminta, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 2 tai asteen 3 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa), ja tarvittaessa pitää aloittaa hormonikorvaushoito. Kun oireet lievenevät, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa. Jos ilmaantuu asteen 4 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Tyypin 1 diabetekseen pitää aloittaa insuliinihoito. Jos potilaalla on asteen ≥ 3 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l), atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.

Immuunivälitteinen meningoencefaliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu meningoencefaliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata meningiitin tai enkefaliitin kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito on minkä tahansa asteen meningiitin tai enkefaliitin yhteydessä lopetettava pysyvästi. Potilaalle pitää aloittaa laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet ovat hävinneet, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla.

Immuunivälitteiset neuropatiat

Atetsolitsumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu myasteenista oireyhtymää/myasthenia gravista tai Guillain–Barrén oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, sekä kasvohalvauksia. Potilasta pitää seurata motorisen ja sensorisen neuropatian oireiden havaitsemiseksi.

Kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa on havaittu myeliittiä (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin myeliittiin viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa asteen myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis tai Guillain–Barrén oireyhtymä, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Systeemisen kortikosteroidihoidon aloittamista (prednisoniannoksina 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavaa hoitoa) pitää harkita.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 1 tai 2 kasvohalvaus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja on harkittava systeemistä kortikosteroidihoitoa (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito). Hoitoa voidaan jatkaa vain, jos tapahtuma häviää täysin. Atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi, jos ilmaantuu asteen 3 tai asteen 4 kasvohalvaus tai muuta neuropatiaa, joka ei häviä täysin atetsolitsumabihoidon ollessa keskeytettynä.

Jos ilmaantuu asteen 2, 3 tai 4 myeliittiä, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen haimatulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu haimatulehduksia, mukaan lukien suurentuneita seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin akuuttiin haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen ≥ 3 suurentuneita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksia ($> 2x$ ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 tai minkä tahansa asteen toistuvan haimatulehduksen yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Atetsolitsumabihoidossa on havaittu sydänlihastulehdusta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Sydänlihastulehdus voi myös olla myosiitin kliininen ilmenemismuoto, ja on hoidettava sen mukaisesti.

Potilailta, joilla on sydänoireita tai sydän- ja keuhko-oireita, pitää tutkia mahdollinen sydänlihastulehdus, jotta varmistetaan asianmukaisten toimenpiteiden aloittaminen varhaisvaiheessa. Jos sydänlihastulehdusta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito viipymättä prednisoniannoksella 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Kun sydänlihastulehdusdiagnoosi on varmistunut, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi asteen ≥ 2 sydänlihastulehduksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu munuaistulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata munuaisten toiminnan muutosten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on asteen 2 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito annoksina 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoidon annos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen myosiitti

Atetsolitsumabihoidossa on havaittu myosiittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata myosiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilaita, joilla on mahdollinen myosiitti, pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden varalta.

Jos potilaalle kehittyy myosiitin oireita ja löydöksiä, potilasta on seurattava tarkoin ja hänelle on annettava viipymättä lähete erikoislääkärin tutkimuksiin ja hoitoon. Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 myosiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito). Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , pienennä kortikosteroidiannosta kliinisen tilanteen mukaan. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoidon annos on pienennetty ≤ 10 mg:aan suun kautta otettavaa prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 4 tai asteen 3 toistuva myosiitti tai jos kortikosteroidiannosta ei voida pienentää ≤ 10 mg prednisonia vuorokaudessa vastaavaan hoitoon 12 viikon kuluessa tapahtuman ilmaantumisesta, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteiset vaikeat ihon lääkereaktiot

Atetsolitsumabia saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteisiä vaikeita ihon lääkereaktioita (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Potilaita pitää seurata epäiltyjen vaikeiden ihon lääkereaktioiden havaitsemiseksi ja muut syyt pitää sulkea pois. Jos potilaalla epäillään vaikeaa ihon lääkereaktiota, hänelle on annettava lähete erikoislääkärille diagnoosia ja jatkohoitoa varten.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 3 ihoreaktio, atetsolitsumabihoito pitää haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito annoksella 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa. Jos ilmenee asteen 4 ihoreaktioita, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi ja potilaalle pitää antaa kortikosteroideja.

Jos potilaalla epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa. Stevens–Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin varmistuessa atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa atetsolitsumabihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut vaikea-asteinen tai henkeä uhkaava ihon haittavaikutus muiden immunitettia stimuloivien syöpälääkkeiden aiemman käytön yhteydessä.

Immuunivälitteiset sydänpussin sairaudet

Atetsolitsumabin käytössä on havaittu sydänpussin sairauksia, mukaan lukien sydänpussitulehdusta, sydänpussin effuusiota ja sydämen tamponaatiota, jotka ovat toisinaan johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänpussin sairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos asteen 1 sydänpussitulehdusta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Jos asteen ≥ 2 sydänpussin sairautta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito viipymättä prednisoniannoksella 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Kun sydänpussin sairauteen liittyvän tapahtuman diagnoosi on varmistunut, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi asteen ≥ 2 sydänpussin sairauden vuoksi (ks. kohta 4.2).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Atetsolitsumabia saavilla potilailla on raportoitu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on otettava huomioon, jos sytokiinioreyhtymän ilmenemismuoto on epätyypillinen tai se pitkittyy. Potilaita on seurattava hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Jos hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia epäillään, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi, ja potilaalle pitää kirjoittaa lähete erikoislääkärin vastaanotolle jatkodiagnosointia ja -hoitoa varten.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Atetsolitsumabin vaikutusmekanismin vuoksi voi esiintyä myös muita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, esimerkiksi ei-infektiivistä virtsarakkotulehdusta.

Arvioi kaikki epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset muiden syiden poissulkemiseksi. Potilaita on seurattava immuunivälitteisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava reaktion vaikeuden perusteella muuttamalla hoitoa ja käyttämällä kortikosteroideja kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Atetsolitsumabin käytön yhteydessä on havaittu infuusioon liittyneitä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai hoito pitää keskeyttää. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa tarkassa seurannassa. Esilääkitystä antipyreeteillä ja antihistamiinilla voidaan harkita.

Sairauskohtaiset varotoimet

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoituneen ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

Lääkärin pitää arvioida tarkoin neljästä lääkkeestä (atetsolitsumabi, bevasitsumabi, paklitakseli ja karboplatiini) koostuvan yhdistelmähoiton riskit ennen kuin tällainen hoito aloitetaan (ks. kohta 4.8).

Atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmän käyttö metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon

Atetsolitsumabi- ja nab-paklitakselihoiton aikana ilmenevä neutropenia ja perifeeriset neuropatiat saattavat korjautua keskeyttämällä nab-paklitakselihoito. Lääkärin on luettava nab-paklitakselin käyttöön liittyvät erityiset varotoimet ja vasta-aiheet sen valmisteyhteenvedosta.

Atetsolitsumabin käyttö aiemmin hoitamattomalla uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, joille sisplatiinihoidon ei katsota sopivan

IMvigor210-tutkimuksen kohortin 1 tutkimuspotilasjoukon sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa ja ennuste olivat yleisesti ottaen verrannolliset klinikan niihin potilaisiin, joille sisplatiinin ei katsottu sopivan, mutta jotka soveltuivat karboplatiinipohjaiseen yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon. Siitä potilaiden osajoukosta, jolle ei sovi mikään solunsalpaajahoito, ei ole riittävästi tietoa, joten näiden potilasryhmien atetsolitsumabihoidossa pitää olla varovainen ja sen pitää perustua mahdollisen riski-hyötytasapainon tarkkaan yksilölliseen arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Kliinisestä IMpower150-pivotaalitutkimuksesta poissuljettiin sellaiset ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastaneet potilaat, joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Poissulkukriteeri asetettiin sen jälkeen, kun useissa tapauksissa oli havaittu kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto, joka on bevasitsumabihoiton tunnettu riskitekijä.

Koska atetsolitsumabin käytöstä näille potilasjoukoille ei ole tietoja, sen käytössä pitää olla varovainen, ja käytön pitää perustua potilaan hyöty-riskitasapainon tarkkaan arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden ei-pienisolainen keuhkosityöpä on edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää

IMpower150-tutkimuksesta ei ole tietoja hoidon tehosta käytettäessä atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden sairaus on aiemmin edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin kanssa potilaille, joilla on hepatosellulaarinen karsinooma

Tiedot hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on Child-Pugh-luokan B maksasairaus ja jotka saavat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa, ovat hyvin suppeita, eikä tällä hetkellä ole tietoja saatavissa hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on Child-Pugh-luokan C maksasairaus.

Bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla on tavanomaista suurempi verenvuotojen riski, ja vaikeaa maha-suolikanavan verenvuotoa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on raportoitu hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa. Hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilta potilailta on seulottava ja sen jälkeen hoidettava ruokatorven suonikohjut kliinisen käytännön mukaan ennen kuin hoito atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmällä aloitetaan. Jos potilaalla on yhdistelmähoidon yhteydessä graduksen 3 tai 4 verenvuotoja, bevasitsumabin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Ks. bevasitsumabin valmisteyhteenveto.

Atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmähoidossa voi esiintyä diabetes mellitusta. Lääkärin pitää seurata veren glukoosipitoisuutta ennen atetsolitsumabin käyttöä yhdistelmänä bevasitsumabin kanssa sekä sen aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Atetsolitsumabi monoterapiana metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon

Ennen monoterapian aloittamista ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon lääkärin on huomioitava, että atetsolitsumabin vaikutus alkaa viiveellä. Atetsolitsumabihoitossa havaittiin 2,5 kuukauden kuluessa satunnaistamisesta enemmän kuolemia kuin solunsalpaajahoidossa. Varhaisvaiheen kuolemiin ei pystytty tunnistamaan mitään spesifistä tekijää (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, aiemmin sairastettu pneumoniitti, aktiivisia etäpesäkkeitä aivoissa, ECOG-suorituskyky ≥ 2 (paitsi potilailla, joilla oli platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon soveltumaton pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä), HIV, hepatiitti B- tai hepatiitti C infektiot (potilailla ei hepatosellulaarista karsinoomaa), merkittävä sydän- ja verisuonitauti tai jos potilaan hematologinen ja pääte-elimen toiminta olivat riittämättömät. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella, 4 viikon kuluessa systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita; suun kautta otettavia tai laskimoon annettavia antibiootteja tutkimushoidon aloittamista edeltäneiden 2 viikon kuluessa saaneet potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Potilaskortti

Lääkettä määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle Tecentriq-hoidon riskeistä. Potilaalle annetaan potilaskortti, ja potilasta kehoitetaan pitämään sitä aina mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atetsolitsumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Atetsolitsumabi poistuu verenkierrosta kataboloitumalla, joten metabolisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny.

Systeemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä pitää välttää ennen atetsolitsumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat häiritä atetsolitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan kuitenkin käyttää atetsolitsumabihoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä atetsolitsumabihoidon aikana ja viisi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja atetsolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Atetsolitsumabilla ei ole tehty kehitystä ja lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PDL1/PD-1-reitin estyminen hiiren tiineysmallissa voi aiheuttaa kehittyvän sikiön immuunivälitteisen hylkimisreaktion, mikä johtaa sikiön kuolemaan (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset osoittavat vaikutusmekanismiin perustuvan mahdollisen riskin, että atetsolitsumabin raskaudenaikaisesta käytöstä voi aiheutua sikiölle haittaa, mukaan lukien keskenmenojen ja kuolleena syntyneisyyden lisääntymistä.

Ihmisen G1-immunoglobuliinien (IgG1) tiedetään läpäisevän istukkaesteen, ja koska atetsolitsumabi on IgG1, atetsolitsumabi voi näin ollen kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön.

Atetsolitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atetsolitsumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö atetsolitsumabi ihmisen rintamaitoon. Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja sitä oletetaan olevan ensimaidossa sekä maidossa myöhemminkin pieninä pitoisuuksina. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tecentriq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mutta 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa atetsolitsumabi vaikutti kuukautiskiertymään altistuksella (AUC), jonka arvioitiin olevan noin kuusinkertainen verrattuna altistukseen (AUC) suositusannoksia saaneilla potilailla. Tällainen vaikutus oli korjautuva (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia miesten lisääntymiselimiin ei todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla on uupumusta, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin oireet häviävät (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Atetsolitsumabimonoterapian turvallisuus perustuu yhdistettyihin tietoihin 5 039 potilaasta, joilla oli monia eri kasvaintyyppisiä. Yleisimmät haittavaikutukset ($> 10\%$) olivat uupumus (29,3 %), heikentynyt ruokahalu (20,1 %), ihottuma (19,7 %), pahoinvointi (18,8 %), yskä (18,2 %), ripuli (18,1 %), kuume (17,9 %), hengenahdistus (16,6 %), nivelkipu (16,2 %), kutina (13,3 %), voimattomuus (13 %), selkäkipu (12,2 %), oksentelu (11,7 %), virtsatieinfektio (11 %) ja päänsärky (10,2 %).

Atetsolitsumabin ja muiden lääkkeiden yhdistelmähoidon turvallisuutta on arvioitu 4535 potilaalla useissa eri kasvaintyypeissä. Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 20\%$) olivat anemia (36,8 %), neutropenia (36,6 %), pahoinvointi (35,5 %), uupumus (33,1 %), alopesia (28,1 %), ihottuma (27,8 %), ripuli (27,6 %), trombosytopenia (27,1 %), ummetus (25,8 %), heikentynyt ruokahalu (24,7 %) ja perifeerinen neuropatia (24,4 %).

Atetsolitsumabin käyttö ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoiossa

Atetsolitsumabin turvallisuusprofiili ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavan potilasjoukon adjuvanttihoiossa (IMpower010) oli yleisesti yhdenmukainen monoterapian yhdistetyn kokonaisturvallisuusprofiilin kanssa edennyttä sairautta hoidettaessa. Atetsolitsumabin immuunivälitteisten haittavaikutusten ilmaantuvuus IMpower010-tutkimuksessa oli 51,7 % verrattuna 38,4 %:iin edennyttä sairautta sairastavassa monoterapiaa saaneessa yhdistetyssä potilasjoukossa. Adjuvanttihoiossa ei tunnistettu uusia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoa koskevassa tutkimuksessa (IMpower150) haittavaikutuksia havaittiin kaikkiaan yleisemmin neljästä lääkkeestä eli atetsolitsumabista, bevasitsumabista, paklitakselistä ja karboplatiinista koostuvassa hoidossa verrattuna atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmän käyttöön, mukaan lukien asteen 3 ja 4 tapahtumia (63,6 % versus 57,5 %), asteen 5 tapahtumia (6,1 % versus 2,5 %), atetsolitsumabin osalta erityisesti seurattavia haittavaikutuksia (52,4 % versus 48,0 %) sekä minkä tahansa tutkimushoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia (33,8 % versus 13,3 %). Pahoinvointia, ripulia, suutulehdusta, uupumusta, kuumetta, limakalvotulehdusta, ruokahalun heikkenemistä, painon laskua, hypertensiota ja proteiuriaa raportoitiin yleisemmin ($\geq 5\%$:n ero) potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Muita kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia, joita havaittiin yleisemmin atetsolitsumabia, bevasitsumabia, paklitakselia ja karboplatiinia saaneessa haarassa, olivat nenäverenvuoto, veriyskä, aivoverisuonitapahtuma, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapahtumat.

Kohdassa 4.4 on lisätietoa vakavista haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan mukaisesti taulukossa 3 atetsolitsumabimonoterapian osalta ja yhdistelmähoidon osalta. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyvän käytettäessä pelkästään atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoidoja, voi esiintyä käytettäessä näitä lääkevalmisteita yhdistelmänä, vaikka haittavaikutuksia ei olisikaan raportoitu yhdistelmähoidoja koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Yhteenveto haittavaikutuksista atetsolitsumabia saaneilla potilailla

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Infektiot		
Hyvin yleinen	virtsatieinfektio ^a	keuhkoinfektio ^b
Yleinen		sepsis ^{aj}
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen		anemia, trombosytopenia ^d , neutropenia ^e , leukopenia ^f
Yleinen	trombosytopenia ^d	lymfopenia ^g
Harvinainen	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Immuunijärjestelmä		
Yleinen	infuusioon liittyvä reaktio ^h	infuusioon liittyvä reaktio ^h
Umpieritys		
Hyvin yleinen		hypotyreoosi ⁱ
Yleinen	hypotyreoosi ⁱ , hypertyreoosi ^j	hypertyreoosi ^j
Melko harvinainen	diabetes mellitus ^k , lisämunuaisten vajaatoiminta ^l , hypofysiitti ^m	hypofysiitti ^m
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu	heikentynyt ruokahalu
Yleinen	hypokalemia ^{ae} , hyponatremia ^{af} , hyperglykemia	hypokalemia ^{ae} , hyponatremia ^{af} , hypomagnesemia ⁿ
Hermosto		
Hyvin yleinen	päänsärky	perifeerinen neuropatia ^o , päänsärky
Yleinen		pyörtyminen, heitehuimaus
Melko harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä ^p , meningoenkefaliitti ^q	
Harvinainen	myasteeninen oireyhtymä ^r , kasvohalvaus, myeliitti	kasvohalvaus
Silmät		
Harvinainen	uveiitti	
Sydän		
Yleinen	sydänpussin sairaudet ^{ao}	
Melko harvinainen		sydänpussin sairaudet ^{ao}
Harvinainen	sydänlihastulehdus ^s	

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Verisuonisto		
Hyvin yleinen		hypertensio ^{ai}
Yleinen	hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä	hengenahdistus, yskä, nasofaryngiitti ^{am}
Yleinen	pneumoniitti ⁱ , hypoksia ^{ag} , nasofaryngiitti ^{am}	dysfonia
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli ^u	pahoinvointi, oksentelu, ripuli ^u , ummetus
Yleinen	koliitti ^v , vatsakipu, nielemishäiriöt, suunielun kipu ^w , suun kuivuminen	suutulehdus, makuaistin häiriö
Melko harvinainen	haimatulehdus ^x	
Harvinainen	keliakia	keliakia
Maksa ja sappi		
Yleinen	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus, hepatiitti ^y	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleinen	ihottuma ^z , kutina	ihottuma ^z , kutina, alopesia ^{ah}
Yleinen	kuiva iho ^{ap}	
Melko harvinainen	vaikeat ihon lääkereaktiot ^{ak} , psoriaasi ^{an}	vaikeat ihon lääkereaktiot ^{ak} , psoriaasi ^{an}
Harvinainen	pemfigoidi	pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	nivelkipu, selkäkipu	nivelkipu, luusto- ja lihaskipu ^{aa} , selkäkipu
Yleinen	luusto- ja lihaskipu ^{aa}	
Melko harvinainen	myosiitti ^{ab}	
Munuaiset ja virtsatiet		
Yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^c	proteinuria ^{ac} , suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^c
Melko harvinainen	munuaistulehdus ^{ad}	
Tuntematon	ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^{al}	

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	kuume, uupumus, voimattomuus	kuume, uupumus, voimattomuus, raajojen turvotus
Yleinen	influenssan kaltainen sairaus, vilunväreet	
Tutkimukset		
Yleinen		suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus
Melko harvinainen	suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus	

^a Sisältää virtsatieinfektiota, kystiittiä, pyelonefriittiä, Escherichia-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota, bakteeriperäistä virtsatieinfektiota, munuaisinfektiota, akuuttia pyelonefriittiä, kroonista pyelonefriittiä, pyeliittiä, munuaisabsessia, streptokokin aiheuttamaa virtsatieinfektiota, virtsaputkitulehdusta, sienien aiheuttamaa virtsatieinfektiota, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota koskevat raportit.

^b Sisältää keuhkokuumetta, keuhkoputkitulehdusta, alahengitystieinfektiota, infektiivistä pleuraeffuusiota, trakeobronkiittiä, epätavallista keuhkokuumetta, keuhkopaisetta, keuhkoahantaudin infektiivistä pahenemista, syöpään liittyvää keuhkokuumetta, pyopneumothoraxia, keuhkopussin infektiota, toimenpiteen jälkeistä keuhkokuumetta koskevat raportit.

^c Sisältää suurentunutta veren kreatiiniinipitoisuutta, kohonnutta veren kreatiiniinipitoisuutta koskevat raportit.

^d Sisältää trombosytopeniaa, verihiutale määrän pienenemistä koskevat raportit.

^e Sisältää neutropeniaa, pienentynyttä neutrofiilimäärää, kuumeista neutropeniaa, neutropeenistä sepsistä, granulositytopeniaa koskevat raportit.

^f Sisältää vähentynyttä veren valkosolun määrää ja leukopeniaa koskevat raportit.

^g Sisältää lymfopeniaa, vähentynyttä lymfosyyttimäärää koskevat raportit.

^h Sisältää infuusioon liittyviä reaktioita, sytokiini-oireyhtymää, yliherkkyyttä ja anafylaksiaa koskevat raportit.

ⁱ Sisältää kilpirauhasvasta-ainepositiivisuutta, autoimmuunihypotyreoosia, autoimmuunia kilpirauhas-tulehdusta, pienentynyttä veren tyreotropiinipitoisuutta, suurentunutta veren tyreotropiinipitoisuutta, matalan T3-arvon oireyhtymää, struuma, hypotyreoosia, immunititeettivälitteistä hypotyreoosia, immuunivälitteistä kilpirauhas-tulehdusta, mykxedeemaa, primaaria hypotyreoosia, kilpirauhas-sairautta, pienentynyttä kilpirauhashormonipitoisuutta, poikkeavuuksia kilpirauhasen toimintakokeissa, kilpirauhas-tulehdusta, akuuttia kilpirauhas-tulehdusta, pienentynyttä tyreksiinipitoisuutta, pienentynyttä vapaan tyreksiinin pitoisuutta, suurentunutta vapaan tyreksiinin pitoisuutta, suurentunutta tyreksiinipitoisuutta, pienentynyttä trijodityroniinipitoisuutta, suurentunutta trijodityroniinipitoisuutta, poikkeavaa vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, pienentynyttä vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, suurentunutta vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, oireetonta kilpirauhas-tulehdusta koskevat raportit.

^j Sisältää hypertyreoosia, Basedowin tautia, endokriinistä silmäoireyhtymää, eksoftalmusta koskevat raportit.

^k Sisältää diabetes mellitusta, tyypin 1 diabetes mellitusta, diabeettista ketoasidoosia, ketoasidoosia koskevat raportit.

^l Sisältää lisämunaisten vajaatoimintaa, pienentynyttä veren kortikotropiinipitoisuutta, glukokortikoidin puutosta, primaaria lisämunaisten vajaatoimintaa, sekundaarista lisämunaiskuoren vajaatoimintaa koskevat raportit.

^m Sisältää hypofysiittiä, hypopituitarismia, sekundaarista lisämunaiskuoren vajaatoimintaa lämmönsäätelyhäiriötä koskevat raportit.

ⁿ Sisältää hypomagnesemiaa, pienentynyttä veren magnesiumipitoisuutta koskevat raportit.

^o Sisältää perifeeristä neuropatiaa, autoimmuunineuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa, polyneuropatiaa, vyöruusua, perifeeristä motorista neuropatiaa, neuralgista amyotrofiaa, perifeeristä sensomotorista neuropatiaa, toksista neuropatiaa, aksonaalista neuropatiaa, lanne-ristipunoksen neuropatiaa, neuropaattista nivelsairautta, ääreishermon infektiota, hermotulehdusta, immuunivälitteistä neuropatiaa koskevat raportit.

^p Sisältää Guillain–Barrén oireyhtymää, nousevaa velttohalvausta ja demyelinoivaa polyneuropatiaa koskevat raportit.

^q Sisältää enkefaliittia, autoimmuunienkefaliittia, meningiittiä, aseptista meningiittiä, valonarkuutta koskevat raportit.

^r Sisältää myasthenia gravista koskevat raportit.

^s Sisältää sydänlihastulehdusta, autoimmuuniperäistä sydänlihastulehdusta ja immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta koskevat raportit.

- ^l Sisältää pneumoniittia, keuhkoinfiltraatiota, bronkioliittia, immuunivälitteistä keuhkosairautta, immuunivälitteistä pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, alveoliittia, keuhkon samentumaa, keuhkofibroosia, keuhkotoksisuutta, sädepneumoniittia koskevat raportit.
- ^u Sisältää ripulia, ulosteen pakkokarkailua, suurta ulostustiheyttä, maha-suolikanavan hypermotiliteettia koskevat raportit.
- ^v Sisältää koliittia, autoimmunikoliittia, iskeemistä koliittia, mikroskooppista koliittia, haavaista koliittia, diversiokoliittia, eosinofiilistä koliittia, immuunivälitteistä enterokoliittia koskevat raportit.
- ^w Sisältää suunielun kipua, suunielun epämukavia tuntemuksia, kurkun ärsytystä koskevat raportit.
- ^x Sisältää autoimmuunin haimatulehdistusta, haimatulehdistusta, akuuttia haimatulehdistusta, suurentunutta lipaasipitoisuutta, suurentunutta amylaasipitoisuutta koskevat raportit.
- ^y Sisältää askitesta, autoimmuunihepatiittia, maksasolujen hajoamista, hepatiittia, akuuttia hepatiittia, toksista hepatiittia, maksatoksisuutta, immuunivälitteistä hepatiittia, maksan toimintahäiriöitä, lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, maksan vajaatoimintaa, rasvamaksaa, maksaleesioita, maksavauriota, ruokatorven suonikohjujen verenvuotoa, ruokatorven suonikohjuja, spontaania bakteeriperitoniittia koskevat raportit.
- ^z Sisältää aknea, rakkuloita, dermatiittia, aknetyypistä dermatiittia, allergista dermatiittia, lääkeaineihottumaa, ekseemaa, infektoekseemaa, eryteemaa, silmäluomien punoitusta, silmäluomien ihottumaa, toistopunoitumaa, follikuliittia, furunkkelia, käsien dermatiittia, immuunivälitteistä dermatiittia, huulten rakkuloita, suun verirakkuloita, käsi-jalkaoireyhtymää, pemfigoidia, ihottumaa, erytematoottista ihottumaa, makulaarista ihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa, tuhkarokkomaista ihottumaa, papulaarista ihottumaa, papuloskvamootista ihottumaa, kutisevaa ihottumaa, pustulaarista ihottumaa, vesikulaarista ihottumaa, kivespussien dermatiittia, seborrooista dermatiittia, ihon hilseilyä, ihotoksisuutta, ihon haavaumia, suoniyhdytteen liittyvää ihottumaa koskevat raportit.
- ^{aa} Sisältää luusto- ja lihaskipua, lihassärkyä, luukipua koskevat raportit.
- ^{ab} Sisältää myosiittia, raskomyolyyysiä, polymyalgia rheumaticaa, dermatomyosiittia, lihaksen märkäpesäkettä, myoglobiuriaa, myopatiaa, polymyosiittia koskevat raportit.
- ^{ac} Sisältää proteiuriaa, proteiinin esiintymistä virtsassa, hemoglobiuriaa, virtsan poikkeavuuksia, nefroottista oireyhtymää ja albuminuriaa koskevat raportit.
- ^{ad} Sisältää nefriittia, autoimmuuniperäistä nefriittia, Henoch-Schönleinin purppuranefriittia, paraneoplastista glomerulonefriittia, tubulointerstitiaalista nefriittia koskevat raportit.
- ^{ae} Sisältää hypokalemiaa, pienentynyttä veren kaliumpitoisuutta koskevat raportit.
- ^{af} Sisältää hyponatemiaa, pienentynyttä veren natriumpitoisuutta koskevat raportit.
- ^{ag} Sisältää hypoksiaa, pienentynyttä happisaturaatiota, pienentynyttä pO₂-arvoa koskevat raportit.
- ^{ah} Sisältää alopesiaa, madaroosia, pälvikaljuutta, täyskaljuutta, hypotrikoosia koskevat raportit.
- ^{ai} Sisältää hypertensiota, verenpaineen nousua, hypertensiivistä kriisiä, systolisen verenpaineen nousua, diastolista hypertensiota, riittämättömässä hoitotasapainossa olevaa verenpainetta, hypertensiivistä retinopatiaa, hypertensiivistä nefropatiaa, essentiaalista hypertensiota, ortostaattista hypertensiota koskevat raportit.
- ^{aj} Sisältää sepsistä, septistä sokkia, urosepsistä, neutropeenistä sepsistä, keuhkosepsistä, bakteerisepsistä, klebsiellasepsistä, vatsan alueen sepsistä, kandidasepsistä, eschericiasepsistä, pseudomonassepsistä, stafylokokkisepsistä koskevat raportit.
- ^{ak} Sisältää rakkulaista dermatiittia, kesivää ihottumaa, erythema multiformea, eksfoliativista dermatiittia, yleistynyttä eksfoliativista dermatiittia, toksista ihottumaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista reaktiota (DRESS), toksista epidermaalista nekrolyysiä, ihon vaskuliittia koskevat raportit.
- ^{al} Sisältää ei-infektiivistä virtsarakkotulehdistusta ja immuunivälitteistä virtsarakkotulehdistusta koskevat raportit.
- ^{am} Sisältää nasofaryngiittia, nenän tukkoisuutta ja rinorreaa koskevat raportit.
- ^{an} Sisältää psoriaasia, psoriaasin kaltaista dermatiittia koskevat raportit.
- ^{ao} Sisältää sydänpussitulehdistusta, sydänpussin effuusiota, sydämen tamponaatiota ja kurovaa sydänpussitulehdistusta koskevat raportit.
- ^{ap} Sisältää kuivaa ihoa ja kseroosia koskevat raportit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat atetsolitsumabimonoterapian merkitseviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Atetsolitsumabiyhdistelmähoidon merkitsevien haittavaikutusten yksityiskohdat esitetään, jos havaittiin kliinisesti oleellisia eroja atetsolitsumabimonoterapiaan verrattuna. Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet ovat kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 3,0 %:lla (151/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Näistä potilaista kolmella oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 29,8 kuukauteen). Pneumoniitin keston mediaani oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 27,8+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Pneumoniitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 41 (0,8 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut pneumoniitti todettiin 1,8 %:lla (92/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Hepatiittia esiintyi 1,7 %:lla (88/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Kolmella potilaalla 88:sta hepatiitti johti kuolemaan. Ajan mediaani hepatiitin ilmaantumiseen oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 26,3 kuukauteen). Hepatiitin keston mediaani oli 1 kuukausi (vaihteluväli 0 päivästä 52,1+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Hepatiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 46 (0,9 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut hepatiitti todettiin 2,6 %:lla (130/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen koliitti

Koliittia esiintyi 1,2 %:lla (62/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani koliitin ilmaantumiseen oli 4,5 kuukautta (vaihteluväli 15 päivästä 36,4 kuukauteen). Koliitin keston mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 50,2+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Koliitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 24 (0,5 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut koliitti todettiin 0,6 %:lla (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Kilpirauhashäiriöt

Hypotyreoosia esiintyi 8,5 %:lla (427/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 38,5 kuukauteen). Hypotyreoosia esiintyi 17,4 %:lla (86/495) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa adjuvanttihoitona ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 4,0 kuukautta (vaihteluväli 22 päivästä 11,8 kuukauteen).

Hypertyreoosia esiintyi 2,4 %:lla (121/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 24,3 kuukauteen). Hypertyreoosia esiintyi 6,5 %:lla (32/495) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa adjuvanttihoitona ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 9,9 kuukauteen).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,5 %:lla (25/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 21,4 kuukauteen). Lisämunuaisten vajaatoiminta johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen viidellä potilaalla (0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut lisämunuaisten vajaatoiminta todettiin 0,4 %:lla (20/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Hypofysiitti

Hypofysiittia esiintyi 0,2 %:lla (9/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 5,3 kuukautta (vaihteluväli 21 päivästä 13,7 kuukauteen). Kuusi (0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroideja, ja atetsolitsumabihoito lopetettiin yhdellä (< 0,1 %) potilaalla.

Hypofysiittiä esiintyi 1,4 %:lla (15/1 093) atetsolitsumabia yhdistelmänä paklitakselin kanssa ja sen jälkeen atetsolitsumabia, tiheästi annettuja doksorubisiini- tai epirubisiiniannoksia ja syklofosfamidia saaneista potilaista. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli 2,4–10,7 kuukautta). Yksitoista (1,0 %) potilasta tarvitsi kortikosteroideja. Atetsolitsumabihoito lopetettiin seitsemällä (0,6 %) potilaalla.

Hypofysiittiä esiintyi 0,8 %:lla (3/393) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 7,7 kuukautta (vaihteluväli 5,0–8,8 kuukautta). Kaksi potilasta tarvitsi kortikosteroideja.

Hypofysiittiä esiintyi 0,4 %:lla (2/473) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 5,2 kuukautta (vaihteluväli: 5,1–5,3 kuukautta). Kumpikin potilas tarvitsi kortikosteroideja.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kehittyi 0,6 %:lle (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani diabeteksen kehittymiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 29,0 kuukauteen). Diabetes mellitus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen < 0,1 %:lla (3/5 039) potilaista. Neljä (< 0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Diabetes mellitus kehittyi 2,0 %:lle (10/493) heptosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa. Ajan mediaani diabetes mellituksen kehittymiseen oli 4,4 kuukautta (vaihteluväli: 1,2 kuukautta – 8,3 kuukautta). Yksikään diabetes mellitus tapahtuma ei johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Immuunivälitteinen meningoencefaliitti

Meningoencefaliitti ilmaantui 0,4 %:lle (22/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani meningoencefaliitin ilmaantumiseen oli 15 päivää (vaihteluväli 0 päivästä 12,5 kuukauteen). Meningoencefaliitin keston mediaani oli 24 päivää (vaihteluväli 6 päivästä 14,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa).

Kortikosteroidihoitoa vaatinut meningoencefaliitti todettiin 0,2 %:lla (12/5 039) atetsolitsumabia saaneista potilaista, ja kahdeksan potilasta (0,2 %) lopetti atetsolitsumabihoidon.

Immuunivälitteiset neuropatiat

Guillain–Barrén oireyhtymä ja demyelinoiva polyneuropatia

Guillain–Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa kehittyi 0,1 %:lle (6/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden tapahtumien kehittymiseen oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 8,1 kuukauteen). Keston mediaani oli 8,0 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 24,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Guillain–Barrén oireyhtymä johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut Guillain–Barrén oireyhtymä todettiin < 0,1 %:lla (3/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen kasvohalvaus

Kasvohalvaus ilmaantui < 0,1 %:lle (1/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika kasvohalvauksen ilmaantumiseen oli 29 päivää. Kesto oli 1,1 kuukautta. Tapahtuma ei vaatinut kortikosteroidihoitoa eikä se johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Immuunivälitteinen myeliitti

Myeliitti ilmaantui < 0,1 %:lle (1/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika myeliitin ilmaantumiseen oli 3 päivää. Tapahtuma vaati kortikosteroidihoitoa, mutta ei johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Myasteeninen oireyhtymä

Myasthenia gravis ilmaantui < 0,1 %:lle (2/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista (mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus). Aika (mediaani) myasthenia gravisin ilmaantumiseen oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 1,2 kuukautta – 4 kuukautta).

Immuunivälitteinen haimatulehdus

Haimatulehdus, mukaan lukien suurentuneita amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, ilmaantui 0,8 %:lle (40/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden ilmaantumiseen oli 5 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 24,8 kuukauteen). Niiden keston mediaani oli 24 päivää (vaihteluväli 3 päivästä 40,4+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Haimatulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut haimatulehdus todettiin 0,2 %:lla (8/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Sydänlihastulehdusta esiintyi < 0,1 %:lla (5/5 039) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa. Näistä viidestä potilaasta yhdellä potilaalla ilmeni ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoitossa kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani sydänlihastulehduksen ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 1,5 kuukaudesta 4,9 kuukauteen). Sen keston mediaani oli 14 päivää (vaihteluväli 12 päivästä 2,8 kuukauteen). Sydänlihastulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Kolme (< 0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Munuaistulehdusta esiintyi 0,2 %:lla (11/5 039) atetsolitsumabia saaneista potilaista. Ajan mediaani munuaistulehduksen ilmenemiseen oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 17,5 kuukauteen). Munuaistulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen viidellä potilaalla ($\leq$ 0,1 %). Viisi (0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteinen myosiitti

Myosiittia esiintyi 0,6 %:lla (32/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani myosiitin ilmenemiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 12 päivästä 11,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 3,2 kuukautta (vaihteluväli 9 päivästä 51,1+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Myosiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kuudella (0,1 %) potilaalla. Kymmenen (0,2 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteiset vaikeat ihon lääkereaktiot

Vaikeita ihon lääkereaktioita (SCAR) ilmaantui 0,6 %:lle (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. 30 potilaasta yhdellä oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani niiden ilmaantumiseen oli 4,8 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 15,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 2,4 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 37,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Vaikeat ihon lääkereaktiot johtivat atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativia vaikeita ihon lääkereaktioita ilmaantui 0,2 %:lle (9/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteiset sydänpussin sairaudet

Sydänpussin sairauksia ilmaantui 1 %:lle (49/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani niiden ilmaantumiseen oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 6 päivästä 17,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 51,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Sydänpussin sairaudet johtivat Tecentriq-hoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaativia sydänpussin sairauksia ilmaantui 0,2 %:lle (7/5 039) potilaista.

Immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjien luokkavaikutukset

Muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä annetun hoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmaantua myös atetsolitsumabihoidon aikana: haiman eksokriininen vajaatoiminta.

Immunogeenisuus

Useissa vaiheen II ja III tutkimuksissa 13,1–54,1 %:lle potilaista kehittyi hoidonaikaisia atetsolitsumabin vasta-aineita. Potilailla, joille hoidonaikaisia atetsolitsumabin vasta-aineita kehittyi, oli yleensä lähtötilanteessa heikompi terveys ja sairauteen liittyi ennustetta heikentäviä ominaisuuksia. Tällainen terveyteen ja sairauden ominaisuuksiin liittyvä epätasapaino lähtötilanteessa voi sekoittaa farmakokineettisten, tehon ja turvallisuuden analyysien tulkintaa. Terveyttä ja sairauden ominaisuuksia lähtötilanteessa koskevan epätasapainon korjaamiseksi tehtiin eksploraatiivisia analyyseja, jotta voitiin arvioida atetsolitsumabin vasta-aineiden vaikutusta tehoon. Nämä analyysit eivät sulkeneet pois tehoon liittyvien hyötyjen mahdollista vähenemistä potilailla, joille atetsolitsumabin vasta-aineita kehittyi, verrattuna potilaisiin, joille atetsolitsumabin vasta-aineita ei kehittynyt. Atetsolitsumabin vasta-aineiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3–5 viikkoa.

Atetsolitsumabimonoterapiahoitoa (N = 3 460) ja yhdistelmähoitoja (N = 2 285) saaneiden potilaiden yhdistetyistä tietoaineistoista havaittiin vertailtaessa potilaita, joilla oli todettu atetsolitsumabin vasta-aineita (vasta-ainestatus positiivinen) ja joilla ei ollut todettu atetsolitsumabin vasta-aineita (vasta-ainestatus negatiivinen), että haittatapahtumien esiintyvyys oli seuraava: monoterapiassa asteen 3–4 haittatapahtumia 46,2 % vs. 39,4 %, vakavia haittatapahtumia 39,6 % vs. 33,3 %, hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia 8,5 % vs. 7,8 %, ja yhdistelmähoidossa asteen 3–4 haittatapahtumia 63,9 % vs. 60,9 %, vakavia haittatapahtumia 43,9 % vs. 35,6 %, hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia 22,8 % vs. 18,4 %. Saatavissa olevien tietojen perusteella ei kuitenkaan voida tehdä varmoja päätelmiä haittavaikutusten mahdollisesta esiintyvyydestä.

Pediatriset potilaat

Atetsolitsumabin turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 69 pediatria (< 18-vuotiaasta) potilasta, ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja ja turvallisuusprofiili oli verrannollinen aikuisiin nähden.

Iäkkäät

Atetsolitsumabimonoterapiaa saavien < 65-vuotiaiden, 65–74-vuotiaiden ja 75–84-vuotiaiden potilaiden välillä ei yleisesti havaittu turvallisuutta koskevia eroja. Tiedot ≥ 85-vuotiaista potilaista ovat liian suppeita merkityksellisten päätelmien tekemiseksi tästä potilasjoukosta.

IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi suurentunut haittavaikutusten kehittymisen riski niillä potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Tutkimuksista IMpower150, IMpower133 ja IMpower110 saadut tiedot ≥ 75-vuotiaista potilaista olivat liian suppeita päätelmien tekemiseksi.

IPSOS-tutkimuksessa platinaa sisältävään ensilinjan hoitoon soveltumattomilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ensilinjan atetsolitsumabimonoterapian turvallisuusprofiilissa ei yleisesti ollut eroja eri ikäisten potilasalaryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Atetsolitsumabiyliannoksesta ei ole tietoa.

Yliannoksen saanutta potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, PD-1/PDL-1 (ohjelmoitu solukuolemaproteiini 1/kuolemaligandi 1) estäjät. ATC-koodi: L01FF05.

Vaikutusmekanismi

PD-L1 (programmed death-ligand 1) saattaa ilmentyä kasvainsolujen ja/tai kasvaimeen infiltroivien immuunisolujen pinnalla. Kasvaimen mikroympäristössä se voi osaltaan estää immuunivastetta kasvainta vastaan. PD-L1:n sitoutuminen T-solujen ja antigeeniä esittelevien solujen pinnalla oleviin PD-1- ja B7.1-reseptoreihin hillitsee sytotoksisten T-solujen aktiivisuutta, T-solujen proliferaatiota ja sytokiinituotantoa.

Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu G1-immunoglobuliinin (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suoraan PD-L1:een ja aiheuttaa PD-1- ja B7.1-reseptorien kaksoiseston, jolloin PD-L1/PD-1-välitteinen immuunivasteen esto vapautuu. Tällöin myös kasvaimen kasvua estävä immuunivaste aktivoituu uudelleen indusoimatta solujen vasta-aineriippuvasta sytotoksisuutta. Atetsolitsumabi säästää PD-L2:n ja PD-1:n välisen vuorovaikutuksen eikä PD-L2/PD-1-välitteinen estosignointi siten esty.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uroteelikarsinooma

IMvigor211 (GO29294): Satunnaistettu tutkimus paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (IMvigor211) arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta solunsalpaajahoitoon verrattuna (tutkijan valinnan mukaan vinfluniini, dosetakseli tai paklitakseli) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma, joka eteni platinaa sisältäneen hoidon aikana tai jälkeen. Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroidiriippuvaisia aivometastaaseja, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, 4 viikon kuluessa

systemisiä immuniteettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa ennen tutkimukseen tuloa systemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita. Kasvain arvioitiin ensimmäisten 54 viikon aikana 9 viikon välein ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa, ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysihin.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 931 potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoidoa. Satunnaistaminen ositettiin solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa ($< 5\%$ vs. $\geq 5\%$), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella. Ennustetta koskevia riskitekijöitä olivat aika aiemmasta solunsalpaajahoidosta < 3 kuukautta, ECOG-suorituskykyluokka > 0 ja hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l (< 10 g/dl).

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Atetsolitsumabiannosta ei saanut pienentää. Potilaat saivat hoitoa, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Vinfluniinia annettiin 320 mg/m^2 infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Paklitakselia annettiin 175 mg/m^2 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Dosetakselia annettiin 75 mg/m^2 infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikkien hoitoa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli atetsolitsumabihaarassa 2,8 kuukautta, vinfluniini- ja paklitakselihaaroissa 2,1 kuukautta ja dosetakselihaarassa 1,6 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 31–88), ja 77,1 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (72,1 %). Solunsalpaajahaarassa 53,9 % potilaista sai vinfluniinia, 71,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi huonon ennusteen riskitekijä ja 28,8 %:lla oli lähtötilanteessa maksametastaaseja. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45,6 %) tai 1 (54,4 %). Potilaista 71,1 %:lla kasvaimen ensisijainen sijaintikohta oli virtsarakko, ja 25,4 %:lla potilaista oli ylempien virtsateiden uroteelikarsinooma. Potilaista 24,2 % oli saanut aiemmin ainoastaan platinaa sisältänyttä adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa, ja sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa.

Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen tehon päätetapahtuma on kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Tutkijan RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriteerien perusteella arvioimat toissijaiset tehon päätetapahtumat ovat kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) ja vasteen kesto (duration of response, DOR). Kokonaiselossaolon vertailu hoitohaaran ja kontrollihaaran välillä IC2/3-, IC1/2/3- ja hoitoaikkeen mukaisessa (Intention-to-treat eli PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat) potilasjoukossa testattiin hierarkkisesti määritellyllä sekvenssimenetelmällä, joka perustuu ositettuun log-rank-testiin kaksitahoisen testauksen 5 %:n merkitsevyystasolla seuraavasti: 1. vaihe IC2/3-potilasjoukko, 2. vaihe IC1/2/3-potilasjoukko, 3. vaihe PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat. Kunkin 2. ja 3. vaiheen kokonaiselossaolon tilastollinen merkitsevyys testattiin varsinaisesti vain, jos edellisen vaiheen tulos oli tilastollisesti merkitsevä.

Seurantavaiheen elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17 kuukautta. Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen analyysi ei saavuttanut kokonaiselossaoloa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa. Atetsolitsumabista ei osoitettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä elossaolon suhteen verrattuna solunsalpaajahoidoa aiemmin saaneisiin paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaviin potilaisiin. Ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaisesti IC2/3-potilasjoukko testattiin ensimmäisenä, ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,87 (95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,21; elossaolon mediaani atetsolitsumabihoitossa 11,1 kuukautta vs. solunsalpaajahoidossa 10,6 kuukautta). Ositetun log-rank-testin p-arvo oli 0,41 eikä tämän potilasjoukon tuloksia siten katsottu tilastollisesti merkitseviksi. Näin ollen IC1/2/3-potilasjoukon tai PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon tilastollista merkitsevyyttä

ei voitu testata, ja näiden analyysien tulokset katsottiin eksploratiivisiksi. Yhteenveto PD-L1-statusen suhteen valikoimattomien potilaiden keskeisistä tuloksista esitetään taulukossa 4. PD-L1-statusen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 1.

ITT-potilasjoukon elossaolon analyysi päivitettiin eksploratiivisesti, kun elossaolon seuranta-ajan keston mediaani oli 34 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani oli atetsolitsumabihaarassa 8,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,8; 9,6) ja solunsalpaajahoitoaarassa 8,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,2, 8,6), ja riskisuhde oli 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,71; 0,94). ITT-potilasjoukossa todettiin yhdenmukaisesti 12 kuukauden kokonaiselossaololukujen primaarianalyysissa havaitun kehityssuunnan kanssa, että 24 kuukauden ja 30 kuukauden kokonaiselossaololuvut olivat atetsolitsumabihaarassa numeerisesti suuremmat kuin solunsalpaajahoitoaarassa. Elosa olevien potilaiden prosenttiosuus 24 kuukauden hoidon jälkeen (KM-estimaatti) oli solunsalpaajahoitoaarassa 12,7 % ja atetsolitsumabihoitoaarassa 22,5 % ja 30 kuukauden hoidon jälkeen (KM-estimaatti) solunsalpaajahoitoaarassa 9,8 % ja atetsolitsumabihoitoaarassa 18,1 %.

Taulukko 4. Yhteenvedo hoidon tehosta PD-L1-statusu suhteen valikoimattomilla potilailla tutkimuksessa IMvigor211

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 467)	Solunsalpaajahoito (n = 464)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaolo*</i>		
Kuolemien lkm (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	8,6	8,0
95 %:n luottamusväli	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Ositettu [†] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,73, 0,99)	
12 kuukauden kokonaiselossaolo (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Toissijaiset ja eksploratiiviset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	2,1	4,0
95 %:n luottamusväli	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	1,10 (0,95, 1,26)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteisuus (RECIST v1.1)</i>	n = 462	n = 461
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Tutkijan arvioima vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>	n = 62	n = 62
Mediaani kuukausina***	21,7	7,4
95 %:n luottamusväli	13,0, 21,7	6,1, 10,3

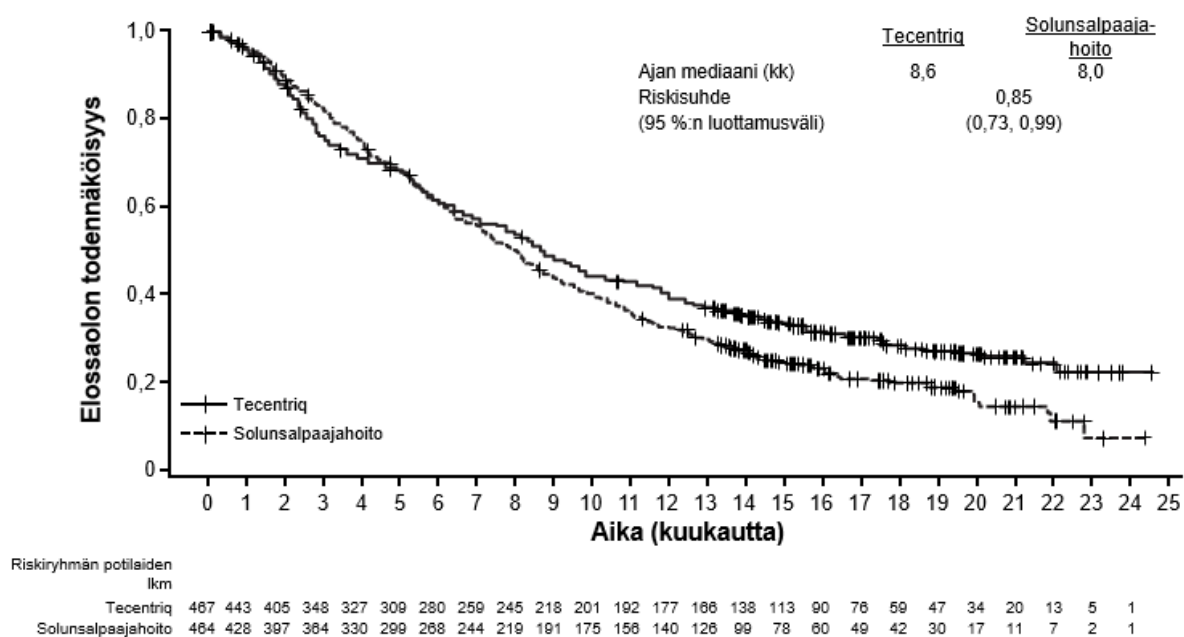
* PD-L1-statusu suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon analyysi tehtiin ositetun log-rank-testin perusteella, ja tulos esitetään vain deskriptiivisessä tarkoituksessa (p = 0,0378); ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan, PD-L1-statusu suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaololuvun analyysin p-arvoa ei voida katsoa tilastollisesti merkitseväksi.

† Ositettu solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella.

** Perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin

*** Vaste säilyi edelleen 63 %:lla atetsolitsumabihaarassa vasteen saaneista ja 21 %:lla solunsalpaajahoitohaarassa vasteen saaneista.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Yhden hoitohaaran tutkimus aiemmin hoitamattomia uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joille sisplatiinihoito ei sovi, sekä solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneilla uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla

Vaiheen II kansainvälisessä, kahden kohortin, yhden hoitoryhmän kliinisessä monikeskustutkimuksessa IMvigor210 oli mukana potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa (jota kutsutaan myös virtsarakon välimuotoisen epiteelin [uroteelin] karsinoomaksi).

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 438 potilasta, ja heistä muodostettiin kaksi potilaskohorttia. Kohortissa 1 oli aiemmin hoitamattomia potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa ja joille sisplatiinipohjainen solunsalpaajahoito ei sopinut tai he olivat liian huonokuntoisia tällaiseen hoitoon tai joiden sairaus oli edennyt aikaisintaan 12 kuukauden jälkeen siitä, kun platinaa sisältänyt neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoito oli päättynyt. Kohortissa 2 oli potilaita, jotka olivat saaneet paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon vähintään yhden platinapohjaisen solunsalpaajahoito-ohjelman tai joiden sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältäneestä neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoidosta.

Kohortissa 1 oli 119 potilasta, ja he saivat 1 200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes tauti eteni. Iän mediaani oli 73 vuotta. Useimmat potilaat olivat miehiä (81 %), ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (91 %).

Kohortissa 1 oli 45 potilasta (38 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0, 50 potilasta (42 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 1, ja 24 potilasta (20 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 2, 35 potilasta (29 %), joilla ei ollut Bajorin-riskitekijöitä (ECOG-suorituskykyluokka ≥ 2 ja viskeraalinen metastaasi), 66 potilasta (56 %), joilla oli yksi Bajorin-riskitekijä, ja 18 potilasta (15 %), joilla oli kaksi Bajorin-riskitekijää, 84 potilasta (71 %), joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 60 ml/min), ja 25 potilasta (21 %), joilla oli etäpesäke maksassa.

Kohortin 1 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli varmistettu kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), jonka riippumaton arviointilautakunta (independent review facility, IRF) oli arvioinut RECIST v1.1 -kriteerien perusteella.

Primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Hoidon kestoajan mediaani oli 15,0 viikkoa, ja PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden elossaolon seurannan mediaani oli 8,5 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli kliinisesti oleellinen, mutta kun sitä verrataan ennalta määritetyn historiallisen verrokkiryhmän kokonaisvasteosuuteen 10 %, ei ensisijaisen päätetapahtuman osalta saavutettu tilastollista merkitsevyyttä. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 21,9 % (95 %:n luottamusväli: 9,3, 40,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 5 %, 18,8 % (95 %:n luottamusväli: 10,9, 29,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 1 %, ja 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 12,7, 27,6) PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei saavutettu missään PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Kokonaiselossaoloaika koskevat tiedot eivät olleet valmiit, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli esiintynyt tapahtumia, oli noin 40 %. Potilaiden kaikkien alaryhmien (kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 5 % ja ≥ 1 %) ja PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 10,6 kuukautta.

Päivitetty analyysi tehtiin, kun kohortin 1 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta. Yhteenveto esitetään taulukossa 5. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä.

Taulukko 5. Päivitetty yhteenveto hoidon tehosta (IMvigor210, kohortti 1)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 5 % kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa	PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 1 % kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa	PD-L1-statusu suhteen valikoimattomat potilaat
Kokonaisvasteisuus (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Vasteen saaneiden lkm (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 %:n luottamusväli	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%) 95 %:n luottamusväli	4 (12,5 %) (3,5, 29,0)	8 (10,0 %) (4,4, 18,8)	11 (9,2 %) (4,7, 15,9)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%) 95 %:n luottamusväli	5 (15,6 %) (5,3, 32,8)	11 (13,8 %) (7,1, 23,3)	16 (13,4 %) (7,9, 20,9)
Objektiivisen vasteen kesto (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
Taudin etenemättömyysaika (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
Kokonaiselossaolo	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1 vuoden kokonaiselossaoloaika (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteisuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Kohortin 1 loppuanalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 96,4 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$ (käyttöaiheen mukaiset potilaat), oli 12,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,0, 49,8).

Kohortissa 2 tehon muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien (mRECIST) mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus. 310 potilasta sai 1200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu. Kohortin 2 primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset päätetapahtumat kaikissa kohortin 2 alaryhmissä, mikä osoitti tilastollisesti merkitsevän kokonaisvasteosuuden riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella verrattuna ennalta määriteltyyn historiallisen vertailuryhmän 10 %:n kokonaisvasteosuuteen.

Analyysi tehtiin myös, kun kohortin 2 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 21,1 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 28,0 % (95 %:n luottamusväli: 19,5, 37,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 14,2, 25,4), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, ja 15,8 % (95 %:n luottamusväli: 11,9, 20,4) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Tutkijan mRECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus oli 29,0 % (95 %:n luottamusväli: 20,4, 38,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, 23,7 % (95 %:n luottamusväli: 18,1, 30,1), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, ja 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 15,4, 24,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti, että täydellisen vasteen saaneiden osuus PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden joukossa oli 6,1 % (95 %:n luottamusväli: 3,7, 9,4). Kohortissa 2 ei saavutettu vasteen keston mediaania missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä, mutta se saavutettiin potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymisen taso oli $< 1\%$ (13,3 kuukautta; 95 %:n luottamusväli: 4,2, NE). PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä 12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus oli 37 %.

Kohortin 2 loppuanalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 46,2 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, oli 11,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,0, 22,8), potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, se oli 9,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,1, 11,1) ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä se oli 7,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,7, 9,3).

IMvigor130 (WO30070): Vaiheen III tutkimus atetsolitsumabin käytöstä monoterapiana ja yhdistelmänä platinapohjaisten solunsalpaajien kanssa hoitamaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon

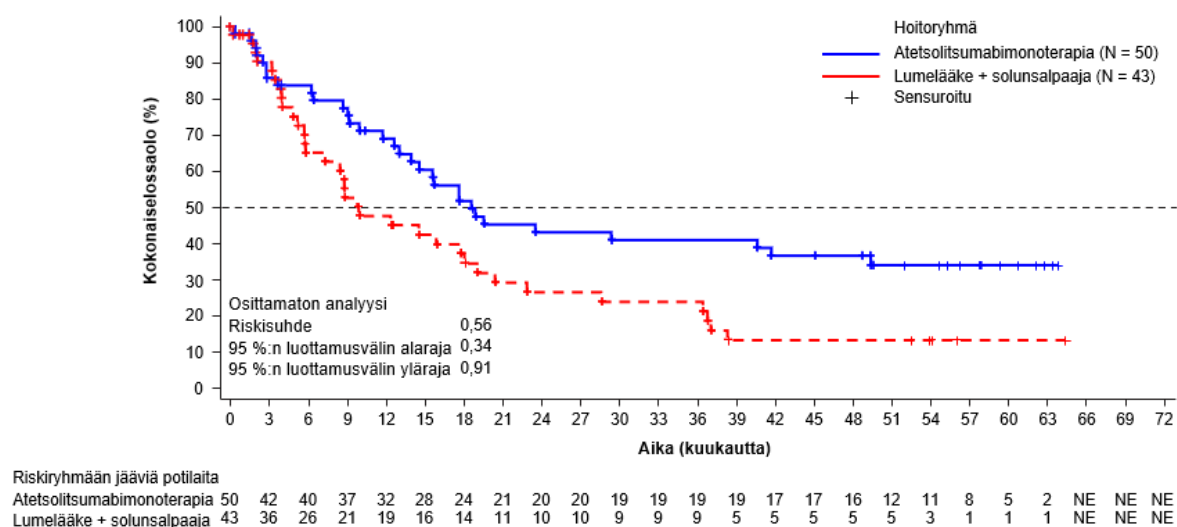
Satunnaistettu, lumekontrolloitu, osittain sokkoutettu (vain hoitohaarat A ja C) vaiheen III monikeskustutkimus IMvigor130 tehtiin potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metastasoituneeseen sairauteen systeemistä hoitoa. Tässä tutkimuksessa verrattiin atetsolitsumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmähoidon (joko sisplatiini tai karboplatiini yhdessä gemsitabiinin kanssa) yhdistelmän (hoitoaara A) tai atetsolitsumabimonoterapian (hoitoaara B, avoin haara) turvallisuutta ja tehoa lumelääkkeen ja platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmähoidon yhdistelmään (hoitoaara C). Tehon rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) hoitohaarassa A verrattuna hoitohaaraan C ja kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) hoitohaarassa A verrattuna haaraan C ja sitten hoitohaarassa B verrattuna haaraan C hierarkkisessa järjestyksessä analysoituna. Ero kokonaiselossaoloajassa ei ollut hoitohaaran A ja hoitohaaran C vertailun osalta tilastollisesti

merkitsevä, joten ennalta määritellyn hierarkkisen analyysijärjestyksen mukaisia muita muodollisia testauksia ei voitu tehdä.

Niitä potilaita, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:tä niukasti (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos VENTANA PD-L1 [SP142] -menetelmällä oli positiivinen alle 5 %:ssa immuunisoluista), ei otettu riippumattoman tietojenseurantakomitean (independent Data Monitoring Committee, iDMC) suositusten perusteella mukaan atetsolitsumabin monoterapiahaaraan enää sen jälkeen, kun komitea oli tarkastellut varhaisvaiheen elossaolotietoja ja havainnut suunnittelemattomassa varhaisvaiheen analyysissä potilaiden tämän alaryhmän kokonaiselossaoloajan lyhentyneen. Tämä tapahtui kuitenkin vasta, kun valtaosa potilaista oli jo otettu tutkimukseen mukaan.

Atetsolitsumabimonoterapiaa saaneeseen hoitohaaraan ja pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneeseen hoitohaaraan otetuista 719 potilaasta 50 potilasta atetsolitsumabihaarassa (n = 360) ja 43 potilasta solunsalpaajahaarassa (n = 359) ei Galskyn kriteerien mukaan soveltunut sisplatiinihoitoon, ja näillä potilailla PD-L1:n ilmentymä kasvaimissa oli suuri (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos VENTANA PD-L1 [SP142] -menetelmällä oli positiivinen vähintään 5 %:ssa immuunisoluista). Tässä potilaiden alaryhmässä tehdyssä eksploraatiivisessa analyysissä kokonaiselossaoloajan osittamaton riskisuhde oli 0,56 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,91). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabimonoterapiaa saaneessa hoitohaarassa 18,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,0; 49,4) verrattuna 10,0 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 7,4; 18,1) pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa hoitohaarassa (ks. kuva 2).

Kuva 2. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin kuvaaja sisplatiinihoitoon soveltumattomista potilaista, joiden kasvaimissa PD-L1:n ilmentymä on suuri (hoitoaara B vs. hoitoaara C)



Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Varhaisvaiheen ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoito

IMpower010 (GO29527): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen potilailla, joille oli tehty ei-pienisoluisen keuhkosityövän resektio

Avoin, satunnaistettu vaiheen III monikeskustutkimus GO29527 (IMpower010) tehtiin atetsolitsumabin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi levinneisyysasteen IB (kasvaimet ≥ 4 cm) – IIIA ei-pienisoluisen keuhkosityövän (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer -levinneisyysastejärjestelmän, 7. painos, perusteella) adjuvanttihoitossa.

Suuren uusiutumiskisrin potilaat, jotka soveltuvat hoidon käyttöaiheeseen ja jotka kuvastavat levinneisyysastejärjestelmän 7. painoksen mukaista levinneisyysasteen II–III A potilasjoukkoa, määriteltiin seuraavien valintakriteerien mukaan:

kasvaimen koko ≥ 5 cm tai minkä tahansa kokoinen kasvain, johon liittyy status N1 tai N2, tai rintakehän rakenteisiin tunkeutuvia kasvaimia (invaasio suoraan parietaaliseen pleuraan, rintakehän seinämään, palleaan, palleahermoon, mediastinaaliseen pleuraan, parietaaliseen sydänpussiin, välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, recurrens-hermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun, henkitorven harjuun) tai kasvaimiin liittyy invaasio pääkeuhkoputkeen < 2 cm distaalisesti henkitorven harjuun nähden, mutta ilman invaasiota henkitorven harjuun, tai kasvaimiin liittyy atelektia tai koko keuhkon obstruktiivinen pneumoniitti tai kasvaimissa on erillisiä pyörövarjoja samassa lohossa tai primaarina toisessa samanpuoleisessa lohossa.

Tutkimuksessa ei ollut mukana statuksen N2 potilaita, joilla kasvain olisi tunkeutunut välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, recurrens-hermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun tai henkitorven harjuun tai joilla olisi erillisiä pyörövarjoja toisessa samanpuoleisessa lohossa.

Yhteensä 1 280:lle tutkimukseen mukaan otetulle potilaalle oli tehty kasvaimen täydellinen resektio ja he soveltuivat saamaan enimmillään 4 hoitosykliä sisplatiinipohjaista solunsalpaajahoitoa. Sisplatiinipohjaiset solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 6.

Taulukko 6: Solunsalpaajia sisältävät adjuvanttihoito-ohjelmat (IMpower010)

Sisplatiinipohjaisia solunsalpaajia sisältävä adjuvanttihoito: 75 mg/m ² sisplatiinia laskimoon kunkin 21 päivän pituisen hoitosyklin päivänä 1 yhdessä jonkin seuraavien hoito-ohjelmien kanssa	30 mg/m ² vinorelbiiniä laskimoon päivinä 1 ja 8
	75 mg/m ² dosetakselia laskimoon päivänä 1
	1250 mg/m ² gemsitabiinia laskimoon päivinä 1 ja 8
	500 mg/m ² pemetreksediä laskimoon päivänä 1 (ei-levyepiteeliperäinen)

Sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon (enintään neljä hoitosykliä) päätyttyä yhteensä 1 005 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan atetsolitsumabia (haara A) tai parasta tukihoitoa (haara B). Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksena 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein 16 hoitosykliä, ellei tauti uusiutunut tai ilmaantunut toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, taudin levinneisyysasteen, histologian ja PD-L1-ilmentymän mukaan.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan seuraavissa tilanteissa: anamneesissa oli autoimmuunisairaus, satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana oli annettu heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta, satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana oli annettu systeemisiä immunitteettia stimuloivia lääkeaineita tai satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana oli annettu systeemisiä immunosuppressiivisia lääkityksiä. Kasvain arvioitiin satunnaistamisvaiheen lähtötilanteessa sekä 4 kuukauden välein vuoden ajan ensimmäisen hoitosyklin 1 päivän jälkeen, sen jälkeen viiden vuoden ajan 6 kuukauden välein, minkä jälkeen vuosittain.

Hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hoitohaarojen välillä hyvin tasapainossa. Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 26–84), ja 67 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (73 %), ja 24 % oli aasialaisia. Useimmat potilaat olivat joko nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita (78 %); potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (55 %) tai 1 (44 %). Kaikkiaan 12 %:lla potilaista oli levinneisyysasteen IB, 47 %:lla oli levinneisyysasteen II ja 41 %:lla oli levinneisyysasteen IIIA sairaus. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla kasvainten VENTANA PD-L1 (SP263) -menetelmällä määritetty PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 1 %, oli 55 % ja niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla kyseinen ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 %, oli 26 %.

Ensisijainen tehoa koskeva hoitotuloksen mittari oli tutkijan arvioima tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival, DFS). Tautivapaaksi elossaoloajaksi määriteltiin satunnaistamispäivämäärästä jonkin seuraavista ilmaantumisen päivämäärään kulunut aika: sairauden ensimmäinen dokumentoitu uusiutuminen, uusi primaari ei-pienisoluinen keuhkosityöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensimmäisenä. Ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida tautivapaata elossaoloaika leviämisenasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 1 %. Keskeisiä toissijaisia tehoa koskevia tavoitteita oli arvioida tautivapaata elossaoloaika levinneisyysasteen II–IIIa potilasjoukossa, jossa PD-L1:n ilmentymätaso kasvainsoluissa oli ≥ 50 %, sekä kokonaiselossaoloa ITT-potilasjoukossa.

Tutkimuksessa saavutettiin tautivapaan elossaoloajan välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätetapahtuma. Analyysissa levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavista potilaista, joilla PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 % ja joilla ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (n = 209), havaittiin tautivapaan elossaoloajan pidentyneen atetsolitsumabihaarassa verrattuna parasta tukihoidoa saaneeseen haaraan. Tulokset olivat yhdenmukaisia tautivapaan elossaoloajan loppuanalyysin ajankohtana, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 65 kuukautta.

Yhteenveto tautivapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan keskeisistä tehoa koskevista tuloksista levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 % ja jossa ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, esitetään taulukossa 7. Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 3.

Taulukko 7. Yhteenveto tehosta levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on ≥ 50 % ja jossa ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (IMpower010)

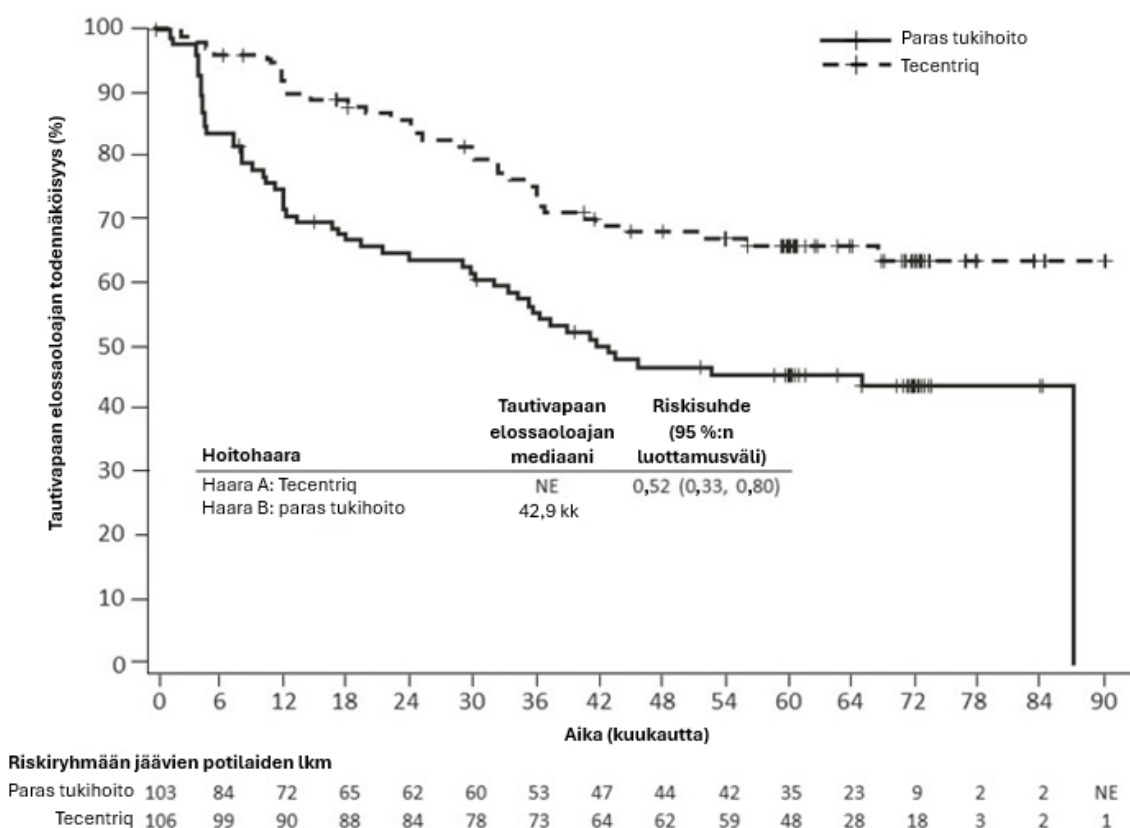
Tehon päätetapahtuma	Haara A (atetsolitsumabi)	Haara B (paras tukihoido)
<i>Tutkijan arvioima tautivapaa elossaoloaika*</i>	n = 106	n = 103
Tapahtumien lkm (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Tautivapaan elossaoloajan keston mediaani (kuukautta)	NE	42,9
95 %:n luottamusväli	(NE)	(32,0, NE)
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,52 (0,33, 0,80)	
<i>Kokonaiselossaoloaika*</i>	n = 106	n = 103
Tapahtumien lkm (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	NE	87,1
95 %:n luottamusväli	(NE)	(72,0, NE)
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,47 (0,28, 0,80)	

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

* Päivitetty tautivapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan analyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikana 26. tammikuuta 2024

[‡] Ositettu levinneisyysasteen, sukupuolen ja histologian mukaan.

Kuva 3: Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meierin käyrä levinneisyysasteen II–IIIA sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on $\geq 50\%$ ja jossa ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (IMpower010)



Tautivapaan elossaoloajan havaittu piteneminen atetsolitsumabihaarassa verrattuna parasta tukihoitoa saaneeseen haaraan osoitettiin yhdenmukaisesti suurimmassa osassa levinneisyysasteen II–IIIA sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli $\geq 50\%$ ja jossa ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, ennalta määritetyissä alaryhmissä, mukaan lukien sekä ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavat potilaat (osittamaton riskisuhde [HR] 0,40, 95 %:n luottamusväli: 0,23, 0,70; tautivapaan elossaoloajan mediaani NE vs. 36,8 kuukautta) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavat potilaat (osittamaton riskisuhde [HR] 0,67, 95 %:n luottamusväli: 0,34, 1,32; tautivapaan elossaoloajan ajan mediaania ei voitu arvioida).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito

IMpower150 (GO29436): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito paklitakselin ja karboplatiinin kanssa, joko bevasitsumabin kanssa tai ilman sitä

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaiheen III IMpower150-monikeskustutkimuksessa arvioitiin atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja joista osa sai bevasitsumabia, osa ei.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus; potilaita, jotka olivat saaneet elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältänyttä rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana; potilaita, jotka olivat saaneet systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana; potilaita, joilla oli aktiivisia tai

hoitamattomia keskushermoston metastaaseja tai joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin päivää 1 seuranneiden 48 viikon aikana 6 viikon välein ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa (TC) ja kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa (IC), ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysihin.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 1 202 potilasta, jotka satunnaistettiin (1:1:1) saamaan yhtä taulukossa 8 kuvatuista hoito-ohjelmista. Satunnaistaminen ositettiin seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

Taulukko 8. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower150)

Hoito-ohjelma	Induktio (Neljä tai kuusi 21 päivän sykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän sykliä)
A	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg)
B	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)
C	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)

^a Atetsolitsumabia annetaan, kunnes kliinistä hyötyä ei enää tutkijan arvion mukaan todettu.

^b Paklitakselin aloitusannos aasialaista syntyperää oleville potilaille oli 175 mg/m², koska hematologinen toksisuus on kaiken kaikkiaan yleisempää syntyperältään/etniseltä taustaltaan Aasian maista olevilla potilailla verrattuna muunlaista syntyperää oleviin potilaisiin.

^c Paklitakselia ja karboplatiinia annettiin, kunnes jokin seuraavista ilmeni ensimmäisen kerran: potilas sai 4 tai 6 hoitosykliä, sairaus eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

^d Bevasitsumabia annetaan, kunnes sairaus etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Tutkimusjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarajon välillä. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 31–90), ja 60 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (82 %). Noin 10 %:lla potilaista oli tunnettu EGFR-mutaatio, 4 %:lla oli tunnettua ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 14 %:lla oli maksametastaaseja lähtötilanteessa, ja useimmat potilaat olivat joko nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita (80 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (43 %) tai 1 (57 %). 51 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli ≥ 1 %, ja 49 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli < 1 %.

Taudin etenemättömyysajan loppuanalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 15,3 kuukautta. ITT-potilasjoukossa, myös potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ja joiden olisi pitänyt saada aiempaa hoitoa tyrosiini-kinasiin estäjillä, taudin etenemättömyysajan osoitettiin paranevan kliinisesti oleellisesti hoitohaarassa B verrattuna hoitohaaraan C (riskisuhde: 0,61, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,72; taudin etenemättömyysajan mediaani 8,3 vs. 6,8 kuukautta).

Kokonaiselossaolon välianalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 19,7 kuukautta. Tämän analyysin päätulosten sekä ITT-potilasjoukon taudin etenemättömyysajan päivitetyn analyysin yhteenveto on esitetty taulukoissa 9 ja 10. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 4. Kuvassa 5 on yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista. Taudin etenemättömyysaikaa koskevat päivitetty tulokset on esitetty myös kuvissa 6 ja 7.

Taulukko 9. Päivitetty yhteenveto hoidon tehosta ITT-potilasjoukossa (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitohaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara C (bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Toissijaiset päätetapahtumat[#]			
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4	6,8
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-arvo ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	24	38	20
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8	14,9
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-arvo ^{1,2}	0,0983	0,006	
6 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	84	85	81
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	66	68	61
Paras kokonaisvaste^{3*} (tutkijan arvio; RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Vasteen saaneiden lkm (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 %:n luottamusväli	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Vasteen kesto* (tutkijan arvio; RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaani (kk)	8,3	11,5	6,0
95 %:n luottamusväli	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Ensijaiset tehon päätetapahtumat olivat taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselossaolo. Nämä analysoitiin hoitoaikeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, jossa potilailla oli villityypin kasvain, eli mukana ei ole potilaita, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä.

¹ Perustuu ositettuun log-rank-testiin

² Tiedoksi: ITT-potilasjoukossa ei ole vielä tehty virallisia vertailuja hoitoaarojen B ja C välillä eikä hoitoaarojen A ja C välillä ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan.

³ Paras kokonaisvaste täydellisen vasteen ja osittaisen vasteen suhteen

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

[^] Hoitoaara C on kaikkien riskisuhdeiden vertailuryhmä.

* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikakohtana 22. tammikuuta 2018.

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Taulukko 10. Yhteenvedo hoidon tehon päivitetystä vertailusta ITT-potilasjoukossa, hoitoaara A vs. hoitoaara B (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitoaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitoaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-arvo ^{1,2}	< 0,0001	
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-arvo ^{1,2}	0,3000	

¹Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

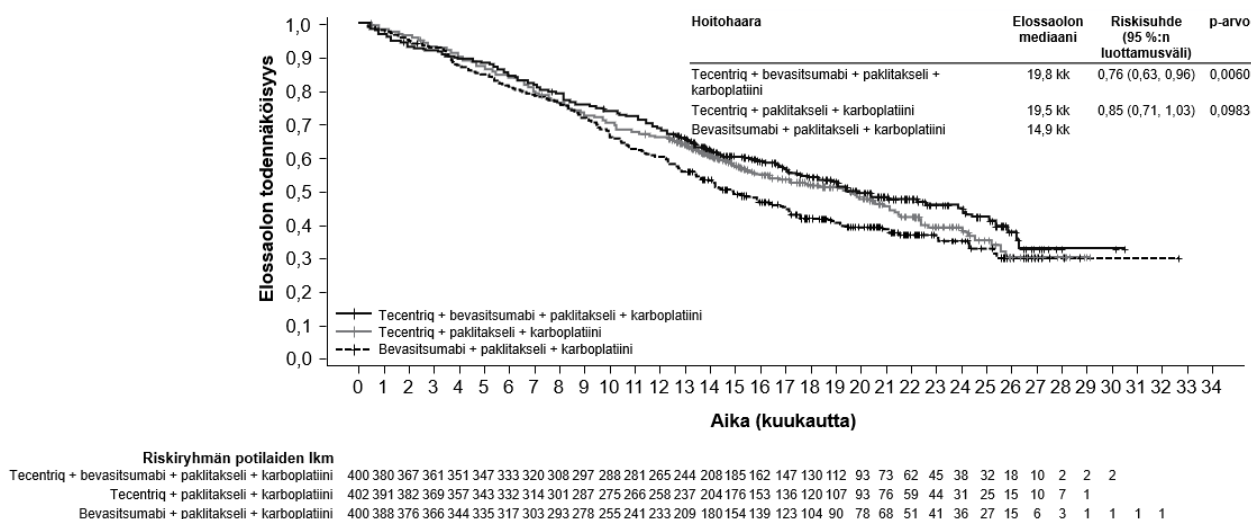
²Tiedoksi: ITT-potilasjoukon osalta vertailut hoitoaaran A ja hoitoaaran B välillä eivät olleet mukana ennalta määritellyssä analyysihierarkiassa.

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

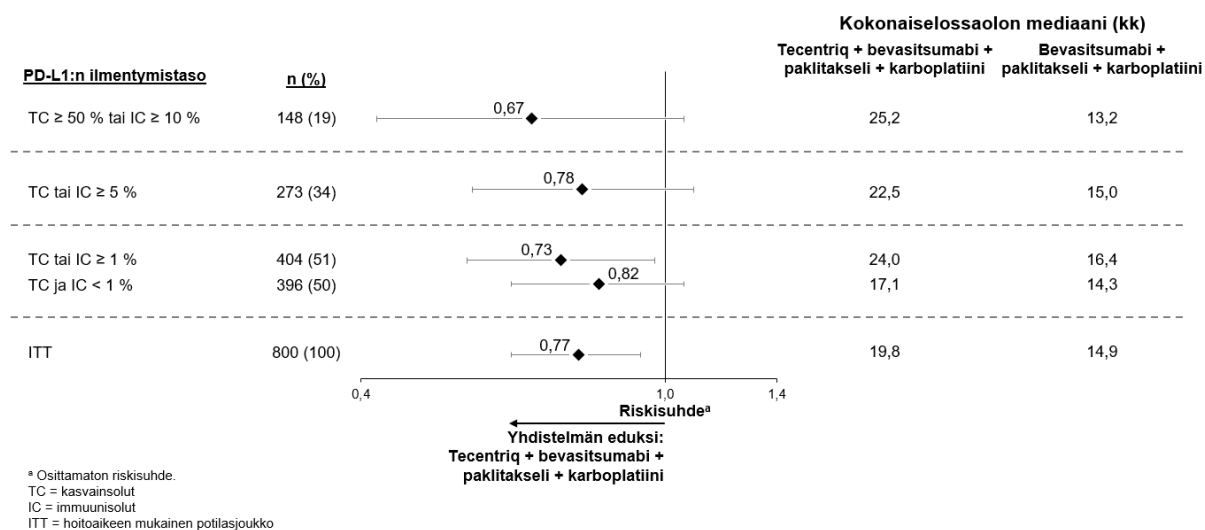
* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisujankohtana 22. tammikuuta 2018.

[^] Hoitoaara A on kaikkien riskisuhteiden vertailuryhmä.

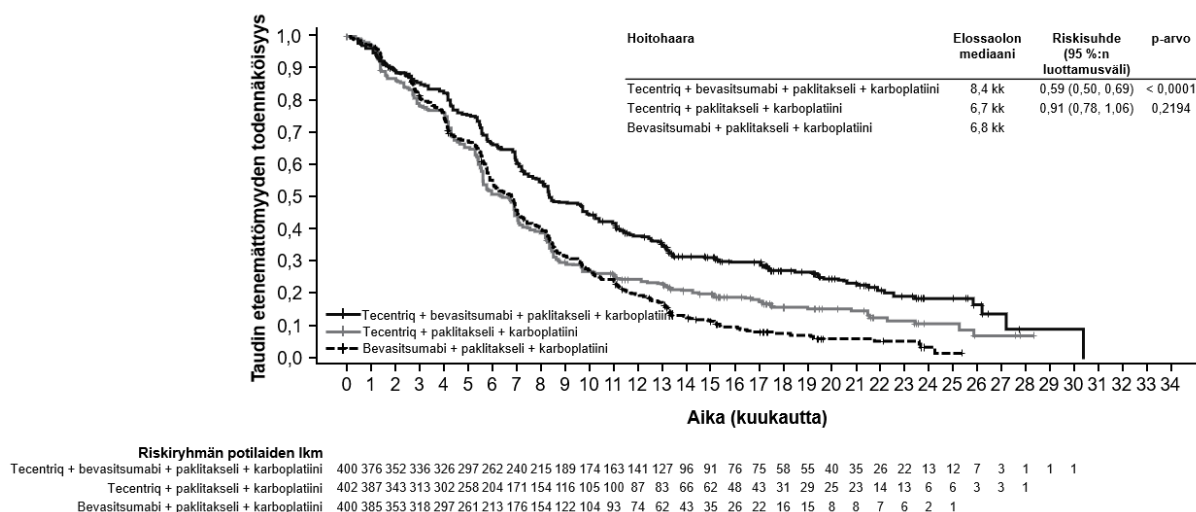
Kuva 4. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (IMpower150)



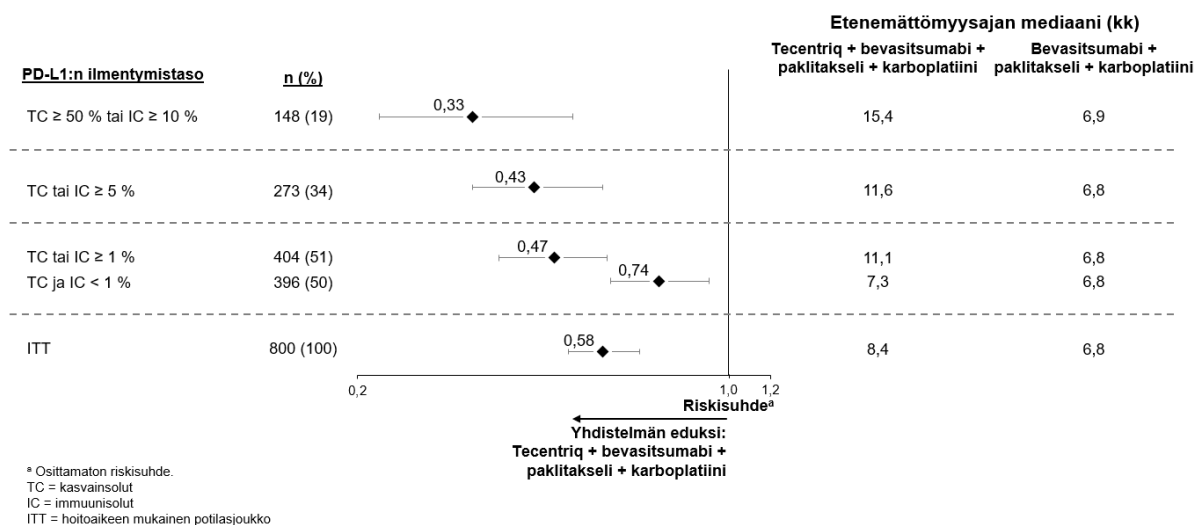
Kuva 5. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon alaryhmäanalyysi (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason mukaan, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)



Kuva 6. Taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMpower150)



Kuva 7. Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason mukaan ITT-potilasjoukossa, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)



Kokonaiselossaolon välianalyysin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit osoittivat kokonaiselossaolon paranemista hoitoaara B hoitoaaraan C verrattuna potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,29, 1,03; kokonaiselossaolon mediaani NE vs. 17,5 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,82], kokonaiselossaolon mediaani 13,3 vs. 9,4 kuukautta). Myös taudin etenemättömyysajan paranemista osoitettiin potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,55 [95 %:n luottamusväli: 0,35, 0,87], taudin etenemättömyysajan mediaani 10,0 vs. 6,1 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,41 [95 %:n luottamusväli: 0,26, 0,62], taudin etenemättömyysajan mediaani 8,2 vs. 5,4 kuukautta). Iältään < 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kokonaiselossaolon tulokset olivat samankaltaiset iältään ≥ 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kanssa. Iältään ≥ 75-vuotiaiden potilaiden tiedot ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä. Kaikkien alaryhmäanalyysien varsinaista tilastollista testausta ei suunniteltu.

IMpower130 (GO29537): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Vaiheen III avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa GO29537 (IMpower130) arvioitiin atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa. Potilaiden, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, tuli olla aiemmin tyrosiinikinaasin estäjillä hoidettuja.

Potilaiden syövän levinneisyys määriteltiin AJCC-luokituksen (American Joint Committee on Cancer, 7. painos) mukaan. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli autoimmuunisairausta, he olivat saaneet heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana, immuniteettia stimuloivia lääkkeitä edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana, tai jos heillä oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja. Potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa CD137:n agonisteilla tai immuunivasteen tarkistuspisteen estäjillä (PD-1-vasta-aineet ja PD-L1-vasta-aineet), eivät soveltuneet tutkimukseen. Potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa CTLA-4-vasta-aineilla, voitiin kuitenkin ottaa tutkimukseen mukaan, kunhan potilas oli saanut viimeisen annoksen vähintään 6 viikkoa ennen satunnaistamista eikä potilaalle ollut aiemmin aiheutunut CTLA-4-vasta-aineista vaikea-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia (NCI CTCAE luokat 3 ja 4). Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin jälkeen 6 viikon välein ensimmäisten 48 viikon ajan, ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Kasvaimista otetuista näytteistä tutkittiin PDL1:n

ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa. Tästä saatuja tuloksia käytettiin alaryhmien PDL1:n ilmentymistason määrittämiseen jäljempänä kuvattuja analyysejä varten.

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat, mukaan lukien ne, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan toista taulukossa 11 kuvatuista hoitovaihtoehtoista. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen ja maksametastaasien esiintymisen mukaan sekä PD-L1:n ilmentymisen perusteella kasvainsoluissa ja immuunisoluissa. Verrokkiryhmän potilaiden (hoito-ohjelma B) oli mahdollista saada atetsolitsumabimonoterapiahoitoa taudin etenemisen jälkeen.

Taulukko 11. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower130)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (neljä tai kuusi 21 päivän pituista hoitosykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän pituisia hoitosyklejä)
A	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a + nab-paklitakseli (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini (AUC 6) ^c	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitakseli (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini (AUC 6) ^c	Paras tukihoito tai pemetreksedi

^aAtetsolitsumabia annetaan, kunnes kliininen hyöty tutkijan arvion mukaan loppuu

^bNab-paklitakselia annetaan jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15

^cNab-paklitakselia ja karboplatiinia annetaan siihen saakka, kunnes jokin seuraavista toteutuu: 4–6 hoitosykliä annettu kokonaan, tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä

Tutkimuspotilasjoukon (ITT-WT, n = 679) demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 18–86 vuotta). Valtaosa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (90 %). 14,7 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa maksametastaaseja, ja suurin osa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakkojia (90 %). Valtaosalla potilaista lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 1 (59 %) ja PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 % (noin 52 %:lla). Niistä 107:stä B-haaran potilaasta, joilla induktiohoidon jälkeinen vaste oli stabiili tauti, osittainen vaste tai täydellinen vaste, 40 sai ylläpitohoitoon siirtymisen jälkeen pemetreksediä.

Kaikista potilaista, lukuun ottamatta niitä, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (määriteltiin hoitoaikeen mukaiseksi potilasjoukoksi, jossa potilailla oli villityypin kasvain [ITT-WT], n = 679), tehtiin primaarianalyysi. Potilaiden elossaoloajan seuranta-ajan mediaani oli 18,6 kuukautta, ja kokonaiselossaolon ja etenemättömyysajan todettiin parantuneen atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla verrokkeihin verrattuna. Yhteenvedo keskeisistä tuloksista on taulukossa 12. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät ovat kuvassa 8, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät ovat kuvassa 10. Yhteenvedot kokonaiselossaolon eksploratiivisista tuloksista PD-L1:n ilmentymätason mukaan ovat kuvassa 9 ja etenemättömyysajan eksploratiivisista tuloksista PD-L1:n ilmentymätason mukaan ovat kuvassa 11. Potilailla, joilla oli maksametastaaseja, etenemättömyysajan tai kokonaiselossaolon ei todettu parantuneen atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidossa verrattuna nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon (etenemättömyysajan riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,47; kokonaiselossaolon riskisuhde 1,04, 95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,72).

Nab-paklitakselia ja karboplatiinia saaneen verrokkihaaran potilaista 59 % sai taudin etenemisen jälkeen syövän hoitoon käytettävää immunoterapiaa, mukaan lukien atetsolitsumabia (41 % kaikista potilaista), verrattuna 7,3 %:iin potilaista atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmää saaneessa haarassa.

Eksploratiivisissa analyyseissä, jossa seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 24,1 kuukautta), kummankin hoitohaaran kokonaiselossaolon mediaani oli muuttumaton primaarianalyysiin nähden, jolloin riskisuhde = 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,67; 1,01).

Taulukko 12. Yhteenvedo hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (ITT-WT) (IMpower130)

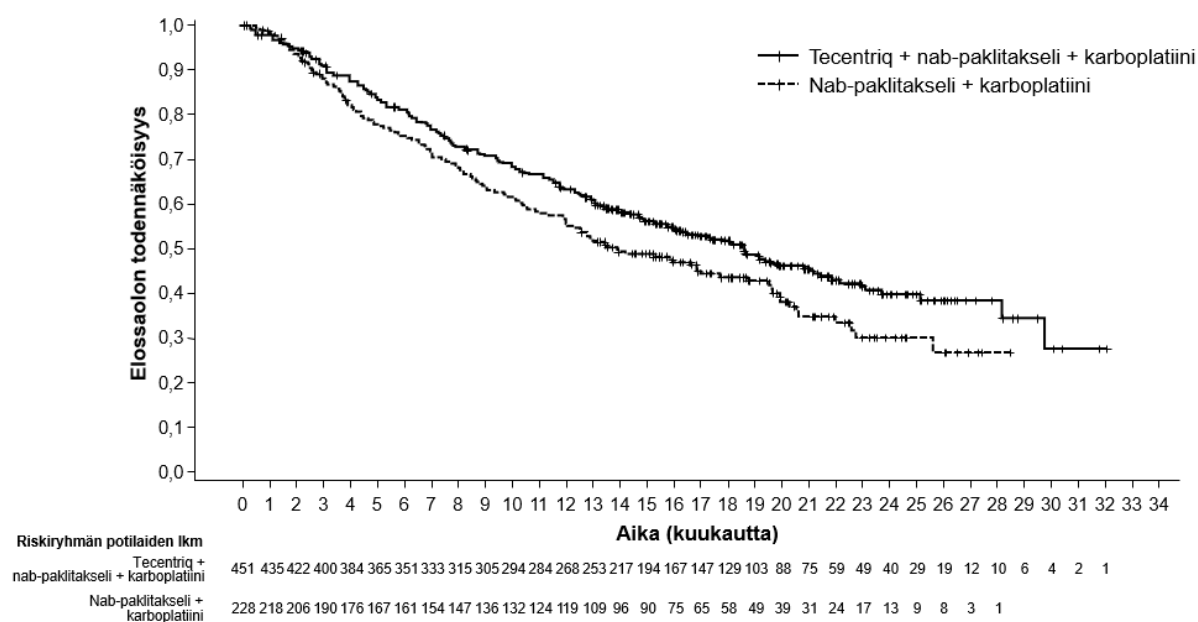
Hoidon tehoa koskevat päätetapahtumat	Hoitohaara A Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini	Hoitohaara B Nab-paklitakseli + karboplatiini
Muut ensisijaiset päätetapahtumat		
<i>Kokonaiselossaolo</i>	n = 451	n = 228
Kuolemien lkm (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	18,6	13,9
95 %:n luottamusväli	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,64, 0,98)	
p-arvo	0,033	
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	63	56
<i>Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)</i>	n = 451	n = 228
Tapahtumien lkm (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	7,0	5,5
95 %:n luottamusväli	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,64 (0,54, 0,77)	
p-arvo	< 0,0001	
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	29 %	14 %
Muut päätetapahtumat		
<i>Kokonaisvasteisuus (tutkijan arvio; RECIST v1.1)[^]</i>	n = 447	n = 226
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 %:n luottamusväli	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
<i>Vahvistettu vasteen kesto (tutkijan arvio; RECIST 1.1)[^]</i>	n = 220	n = 72
Mediaani (kk)	8,4	6,1
95 %:n luottamusväli	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Ositus perustuu sukupuoleen sekä PDL1:n ilmentymiseen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa

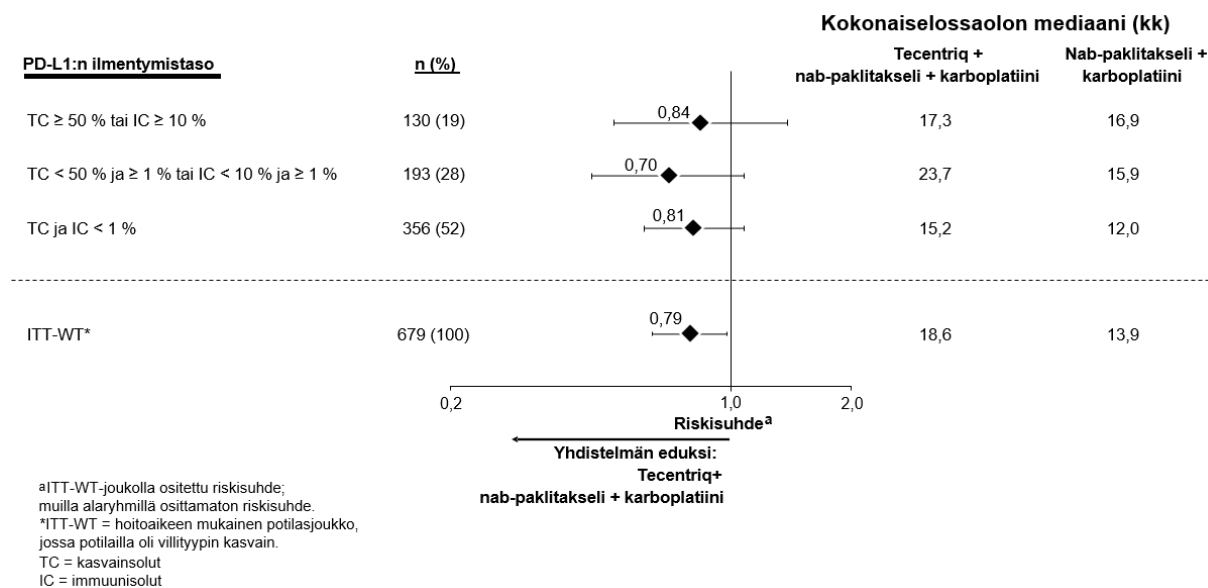
[^] Vahvistettu kokonaisvasteisuus ja vasteen kesto ovat eksploratiivisia päätetapahtumia

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

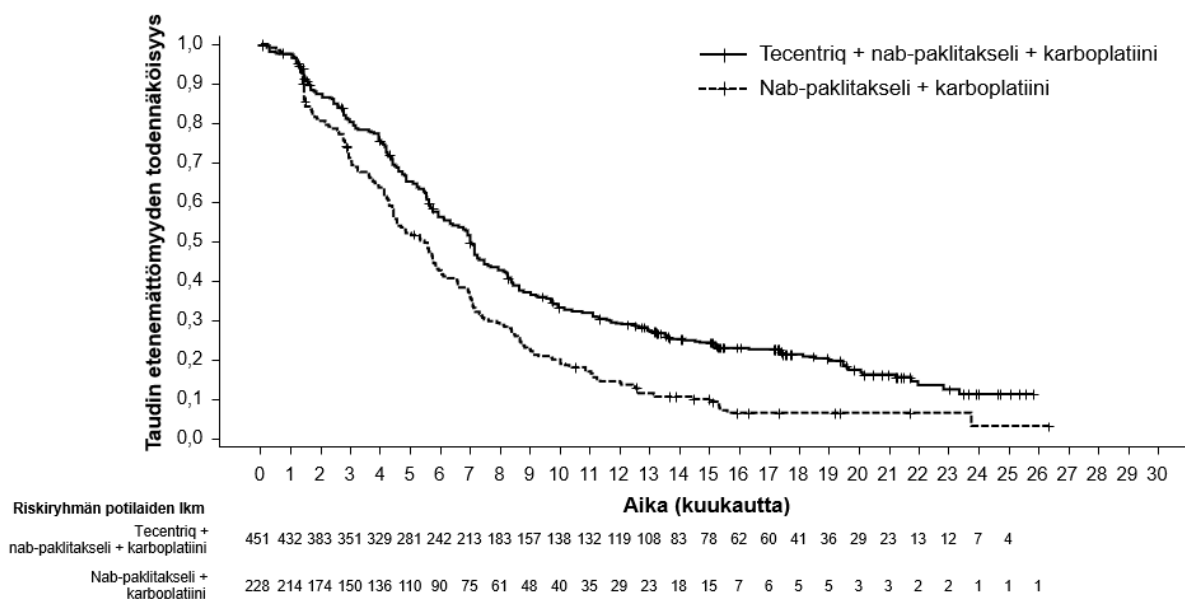
Kuva 8. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja (IMpower130)



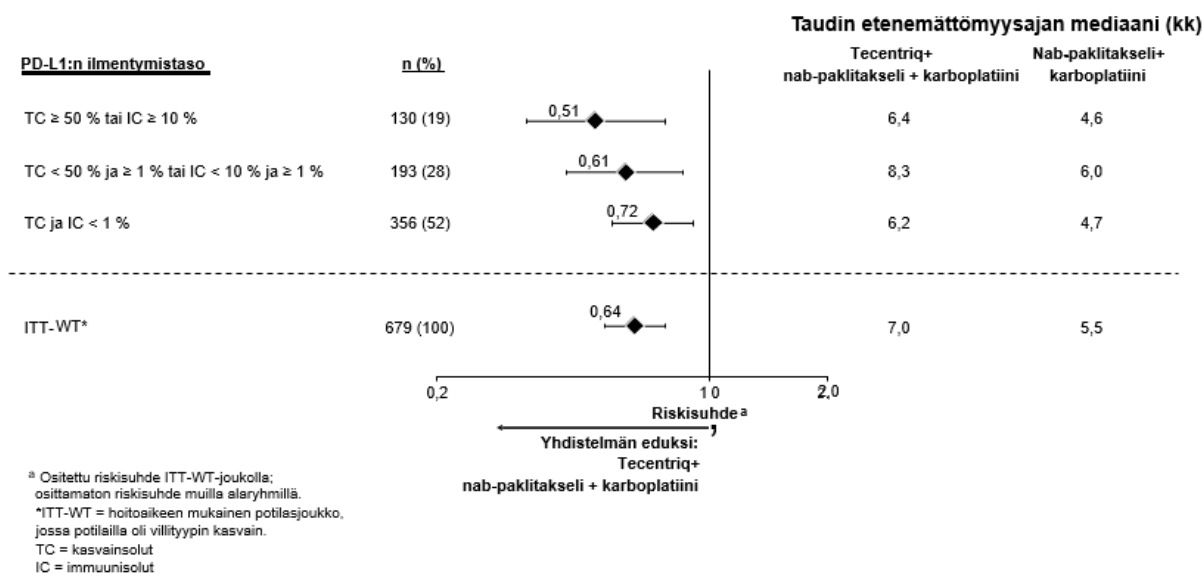
Kuva 9. Kokonaiselossaoloajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PDL1:n ilmentymistason mukaan (Impower130)



Kuva 10. Taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-kuvaaja (Impower130)



Kuva 11. Taudin etenemättömyysajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PDL1:n ilmentymistason mukaan (Impower130)



Impower110 (GO29431): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa

Avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen III Impower110-monikeskustutkimuksessa arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa. PD-L1:n ilmentymisen taso oli kasvainsoluissa ≥ 1 % (PD-L1-värjäytyviä ≥ 1 % kasvainsoluista) tai immuunisoluissa ≥ 1 % (PD-L1-värjäytyviä kasvaimen infiltroivia immuunisoluja, jotka kattoivat ≥ 1 %:n kasvaimen pinta-alasta), mikä todettiin VENTANA PD-L1 (SP142) -määrityksellä.

Yhteensä 572 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan atetsolitsumabia (hoitoaara A) tai solunsalpaajahoitoa (hoitoaara B). Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai kunnes ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 13. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, ECOG-suorituskyvyn, histologian ja kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaan kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

Taulukko 13. Laskimoon annettavat solunsalpaajahoito-ohjelmat (Impower110)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (Neljä tai kuusi 21 päivän sykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän sykliä)
B (ei-levyepiteeli-peräinen)	Sisplatiini ^a (75 mg/m ²) + pemetreksedi ^a (500 mg/m ²) TAI karboplatiini ^a (AUC 6) + pemetreksedi ^a (500 mg/m ²)	Pemetreksedi ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (levyepiteeli-peräinen)	Sisplatiini ^a (75 mg/m ²) + gemsitabiini ^{a,c} (1250 mg/m ²) TAI karboplatiini ^a (AUC 5) + gemsitabiini ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Paras tukihoido ^d

^a Sisplatiinia, karboplatiinia, pemetreksediä ja gemsitabiinia annetaan 4 tai 6 syklin loppuun saakka tai kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

^b Pemetreksediä annetaan ylläpitohoitona 21 päivän välein, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

^c Gemsitabiinia annetaan kunkin syklin päivinä 1 ja 8.

^d Vertailuryhmästä (platinapohjainen solunsalpaajahoito) ei ollut sallittua siirtyä atetsolitsumabihaaraan (hoitoaara A)

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus; potilaita, jotka olivat saaneet elävää heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältänyttä rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana; potilaita, jotka olivat saaneet systeemisiä immunitteettia stimuloivia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana; potilaita, joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia metastaaseja keskushermostossa. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin jälkeisten 48 viikon aikana 6 viikon välein ja tämän jälkeen 9 viikon välein.

Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso oli kasvainsoluissa ≥ 1 % tai immuunisoluissa ≥ 1 % ja joilla ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (n = 554), demografiset ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitoaarojen välillä. Iän mediaani oli 64,5 vuotta (vaihteluväli: 30–87), ja 70 % potilaista oli miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (84 %) ja aasialaisia (14 %). Valtaosa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakoijia (87 %) ja potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskyky oli 0 (36 %) tai 1 (64 %). Kaikkiaan 69 %:lla potilaista oli ei-levyepiteeliperäinen sairaus ja 31 %:lla oli levyepiteeliperäinen sairaus. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä on suuri (PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ≥ 50 % tai immuunisoluissa ≥ 10 %) ja joilla ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (n = 205), demografiset ja sairauden lähtötilanteen ominaisuudet edustivat yleisesti hyvin laajempaa tutkimuspotilasjoukkoa ja olivat hyvin tasapainossa hoitoaarojen välillä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS). Kokonaiselossaoloajan välialalyysin ajankohtana potilaista, joilla PD-L1:n ilmentymä oli suuri, pois lukien kuitenkin ne, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (n = 205), atetsolitsumabihoitoon satunnaistetuilla (hoitoaara A) osoitettiin tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan piteneminen solunsalpaajahoitoon (hoitoaara B) verrattuna (riskisuhde [HR] 0,59, 95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,2 kuukautta vs 13,1 kuukautta) ja kaksitahoinen p-arvo 0,0106. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli suuri, elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 15,7 kuukautta.

Kokonaiselossaoloajan eksploraatiivisessa analyysissä, jossa näiden potilaiden seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 31,3 kuukautta), kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabihaarassa muuttumaton kokonaiselossaolon ensisijaiseen välianalyysiin nähden (20,2 kuukautta), ja solunsalpaajahoitohaarassa se oli 14,7 kuukautta (riskisuhde [HR] 0,76, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,09). Yhteenveto eksploraatiivisen analyysin keskeisistä tuloksista on taulukossa 14. Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta ja etenemättömyysajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä on suuri, esitetään kuvissa 12 ja 13. Ensimmäisten 2,5 kuukauden aikana kuolleiden potilaiden osuus oli suurempi atetsolitsumabihoitohaarassa (16/107, 15,0 %) verrattuna solunsalpaajahoitohaaraan (10/98, 10,2 %). Varhaisiin kuolemiin liittyviä spesifisiä tekijöitä ei pystytty tunnistamaan.

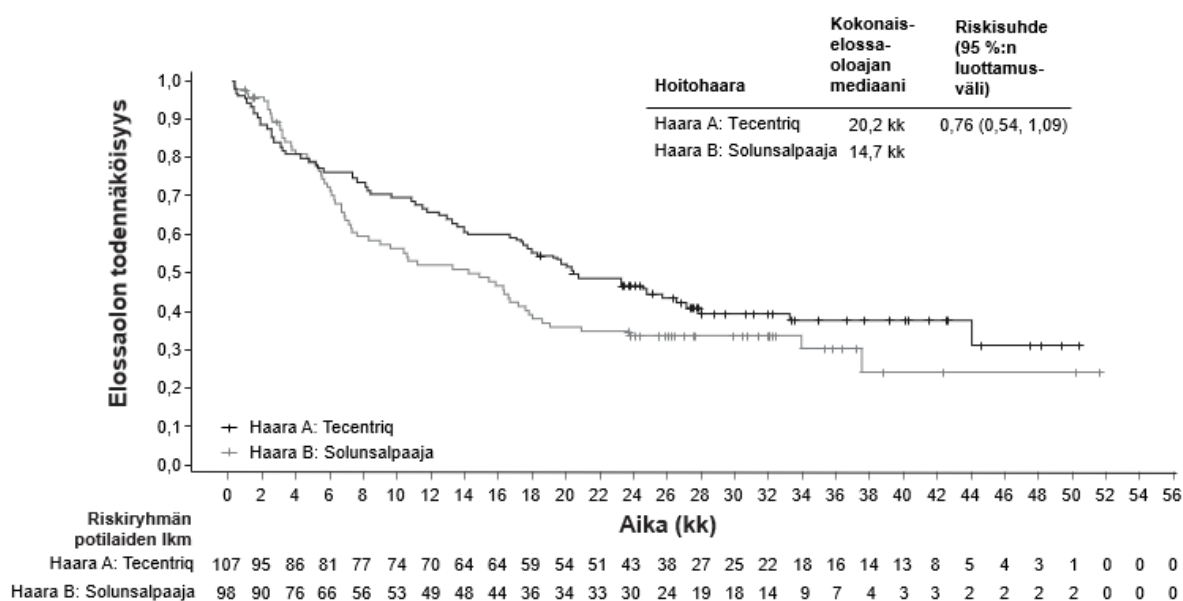
Taulukko 14. Yhteenveto hoidon tehosta potilailla, joilla on suuri PD-L1 ilmentymä eli kasvainsoluissa ≥ 50 % tai immuunisoluissa ≥ 10 % (Impower110)

Tehon päätetapahtumat	Hoitoaara A (Atetsolitsumabi)	Hoitoaara B (Solunsalpaajahoito)
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>		
<i>Elossaoloaika</i>	n = 107	n = 98
Kuolleiden lkm (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	20,2	14,7
95 %:n luottamusväli	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,54, 1,09)	
12 kuukauden kokonaiselossaolo (%)	66,1	52,3
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>	n = 107	n = 98
Tapahtumien lkm (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	8,2	5,0
95 %:n luottamusväli	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,59 (0,43, 0,81)	
12 kuukauden taudin etenemättömyysaika (%)	39,2	19,2
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Vasteen saaneiden lkm (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 %:n luottamusväli	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
<i>Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)</i>	n = 43	n = 28
Mediaani (kk)	38,9	8,3
95 %:n luottamusväli	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

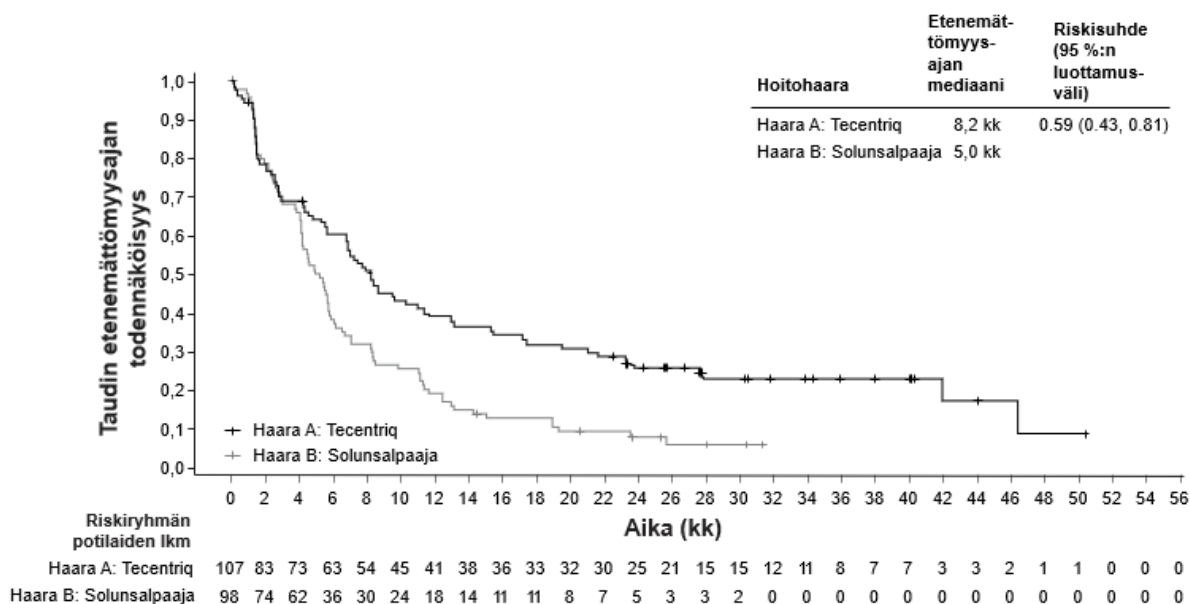
[‡] Ositettu sukupuolen ja ECOG-suorituskyvyn mukaan (0 vs. 1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; NE = ei arvioitavissa (not estimable).

Kuva 12. Kaplan–Meier-käyrä kokonaiselossaoloajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso on suuri eli kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai immuunisoluissa $\geq 10\%$ (Impower110)



Kuva 13. Kaplan–Meier-käyrä etenemättömyysajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso on suuri eli kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai immuunisoluissa $\geq 10\%$ (Impower110)



Kokonaiselossaoloajan havaitun pitenemisen atetsolitsumabihoitoaaraan solunsalpaajahoitoaaraan verrattuna osoitettiin olleen yhdenmukainen kaikissa potilaiden alaryhmissä, joissa PD-L1:n ilmentymä oli suuri, mukaan lukien sekä ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (riskisuhde [HR] 0,62, 95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,96; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,2 vs. 10,5 kuukautta) että levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (riskisuhde [HR] 0,56, 95 %:n luottamusväli: 0,23, 1,37; kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu vs. 15,3 kuukautta). Tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista ja potilaista, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, olivat liian vähäisiä, jotta näistä alaryhmistä voitaisiin tehdä päätelmiä.

IPSOS-tutkimus (MO29872): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus aiemmin hoitamattomasta paikallisesti edennytstä leikkaukseen soveltumattomasta tai metastasoituneesta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu

Avoin, satunnaistettu vaiheen III kontrolloitu tutkimus MO29872 (IPSOS) tehtiin atetsolitsumabin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi yhdestä lääkevalmisteesta (tutkijan valinnan mukaan vinorelbiini tai gemitabiini) koostuvaan solunsalpaajahoitoon verrattuna aiemmin hoitamattomasta pitkälle edennytstä tai uusiutuneesta (levinneisyysaste IIIB [AJCC-luokituksen 7. painoksen mukaan], joka ei ole hoidettavissa useita hoitomuotoja käsittävällä hoidolla) tai metastasoituneesta (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ei katsottu soveltuvan.

Käyttöaiheen mukaiset potilaat, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu, määriteltiin seuraavien valintakriteerien perusteella: potilaan ikä > 80 vuotta tai ECOG-suorituskykyluokka 3 tai potilaan ECOG-suorituskykyluokka 2 ja muita oleellisia samanaikaisia sairauksia tai iäkäs (≥ 70 -vuotias) ja muita oleellisia samanaikaisia sairauksia. Oleelliset samanaikaiset sairaudet liittyvät hoitavan lääkärin arvion mukaan sydänsairauksiin, hermostosairauksiin, psyykkisiin sairauksiin, verisuonisairauksiin, munuaissairauksiin, aineenvaihduntaan ja ravitsemukseen liittyviin sairauksiin tai keuhkosairauksiin, jotka ovat platinapohjaisen hoidon vasta-aiheita.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat alle 70-vuotiaita ja joilla ECOG-suorituskykyluokka 0 tai 1; potilaita joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia etäpesäkkeitä keskushermostossa; potilaita joille annettu eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana; potilaita joille annettu systeemisiä immunitteettia stimuloivia tai systeemisiä immunitteettia lamaavia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana. Myös potilaat, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat soveltuivat mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1-statuksesta riippumatta.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan atetsolitsumabia (haara A) tai solunsalpaajahoitoa (haara B). Atetsolitsumabia annettiin 1200 mg:n vakioannos infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 15. Hoitoa annettiin, kunnes sairaus RECIST v1.1 -kriteerien perusteella eteni tai kunnes ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin histologian (levyepiteeli/ei levyepiteeli), PD-L1-ilmentymän (PD-L1:n immunohistokemiallinen status VENTANA PD-L1 (SP142) -määrityksellä mitattuna: TC3 tai IC3 vs. TC0/1/2 ja IC0/1/2 vs. tuntematon) ja aivoissa olevien etäpesäkkeiden (kyllä/ei) perusteella.

Taulukko 15: Hoito-ohjelmat (IPSOS)

Hoito-ohjelma	
A	Atetsolitsumabi 1200 mg infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen syklin päivänä 1.
B	Vinorelbiini: infuusiona laskimoon annoksena 25–30 mg/m ² tai suun kautta annoksena 60–80 mg/m ² jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 8 tai jokaisen 28 päivän pituisen syklin päivinä 1, 8 ja 15 tai viikoittain tai Gemitabiini: infuusiona laskimoon annoksena 1000–1250 mg/m ² jokaisen 21 päivän pituisen syklin päivinä 1 ja 8 tai jokaisen 28 päivän pituisen syklin päivinä 1, 8 ja 15.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 453 potilasta (ITT-potilasjoukko). Potilasjoukkoon kuuluneet potilaat olivat pääasiassa valkoihoisia (65,8 %) ja miehiä (72,4 %). Potilaiden iän mediaani oli 75 vuotta, ja 72,8 % potilaista oli vähintään 70-vuotiaita. ECOG-suorituskykyluokka oli 1,5 %:lla potilaista 0, 15,0 %:lla potilaista 1, 75,9 %:lla potilaista 2 ja 7,5 %:lla potilaista 3. Kaikkiaan 13,7 %:lla potilaista oli levinneisyysasteen IIIB tauti, joka ei ollut hoidettavissa useita hoitomuotoja käsittävällä hoidolla, ja 86,3 %:lla oli levinneisyysasteen IV tauti. Potilaiden kasvainten VENTANA PD-L1 (SP263) -määrityksellä mitatut PD-L1-ilmentymän prosenttiosuudet olivat seuraavat:

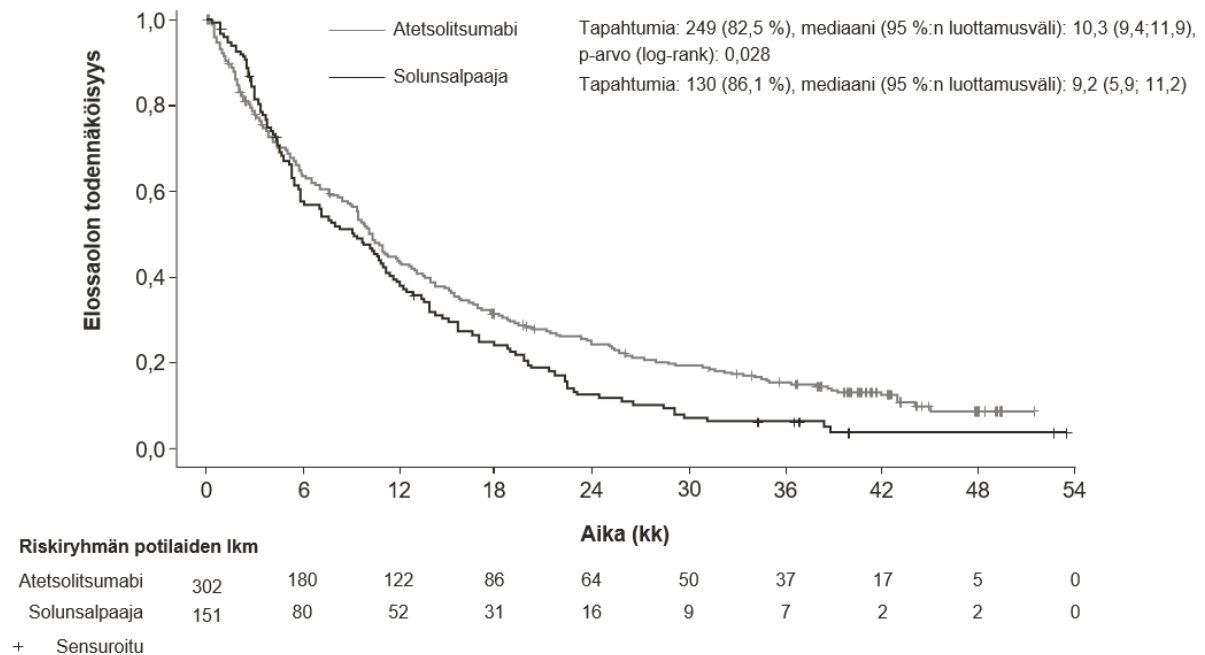
46,8 %:lla potilaista TC < 1 %, 28,7 %:lla potilaista 1–49 % ja 16,6 %:lla potilaista ≥ 50 %, ja 7,9 %:lla potilaista PD-L1-ilmentymän status oli tuntematon.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Kokonaiselossaoloajan lopullisen analyysin ajankohtana seurannan mediaani oli 41,0 kuukautta. Tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 16 ja kuvassa 14.

Taulukko 16: Yhteenveto tehosta ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu (IPSOS)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 302)	Solunsalpaajahoito (n = 151)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaiselossaoloaika		
Tapahtumien lkm (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk) (95 %:n luottamusväli)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) †	0,78 (0,63, 0,97)	
p-arvo (ositettu log-rank)	p = 0,028	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST 1.1)		
Tapahtumien lkm (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) †	0,87 (0,70, 1,07)	
Kokonaisvasteisuus (RECIST 1.1)		
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
Objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)		
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
† Arvioitu riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli saatu Coxin mallilla, jossa kovariaattina on hoitoryhmä.		
Ositetussa analyysissä ositetekijöiksi lisättiin histologinen alatyypin, PD-L1:n immunohistokemiallinen status ja etäpesäkkeet aivoissa (kyllä/ei).		

Kuva 14: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu (IPSOS)



Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoito

OAK (GO28915): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennytä tai metastasoitunutta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, monikeskustutkimuksessa OAK verrattiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta dosetakseliini paikallisesti edennytä tai metastasoitunutta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joiden sairaus oli edennyt platinaa sisältävän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroideista riippuvaisia etäpesäkkeitä aivoissa, potilas oli saanut 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen mukaan tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella tai potilas oli saanut systeemisiä immunitaettia stimuloivia aineita 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 2 viikon aikana ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisten 36 viikon ajan ja sen jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä arvioitiin prospektiivisesti PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 225 potilasta, ja analyysisuunnitelman mukaisesti 850 ensimmäisenä satunnaistettua potilasta otettiin mukaan ensisijaiseen tehon analyysiin. Satunnaistaminen ositettiin kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PDL1:n ilmentymistason mukaan, aiempien solunsalpaajahoidojen lukumäärän mukaan sekä histologian mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai dosetakselia.

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg laskimoon 3 viikon välein. Annoksen pienentäminen ei ollut sallittua. Potilaita hoidettiin, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni. Kaikkien hoidettujen potilaiden hoidon keston mediaani oli dosetakseliryhmässä 2,1 kuukautta ja atetsolitsumabiryhmässä 3,4 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet sekä sairauden lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33–85), ja 61 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (70 %). Noin kolmella

potilaalla neljästä oli ei-levyepiteeliperäinen histologia (74 %), 10 %:lla tiedettiin olevan EGFR-mutaatio, 0,2 %:lla tiedettiin olevan ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 10 %:lla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa. Useimmat potilaat olivat parhaillaan tai olivat aiemmin olleet tupakoijia (82 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (37 %) tai 1 (63 %). Seitsemänkymmentäviisi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin vain yhtä platinapohjaista hoitoa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteenveto tämän tutkimuksen keskeisistä tuloksista sekä elossaoloajan mediaani 21 kuukauden seurannassa esitetään taulukossa 17. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät esitetään kuvassa 15. Kuvassa 16 esitetään yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista, jotka osoittavat atetsolitsumabin hyödyn kokonaiselossaoloajan suhteen kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joiden kasvainsoluissa ja immuunisoluissa PD-L1:n ilmentymisen taso on < 1 %.

Taulukko 17. Yhteenvedo hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (PD-L1-statusen suhteen valikoimattomat potilaat)* (OAK)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaoloaika</i>		
Kuolleiden lkm (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	13,8	9,6
95 %:n luottamusväli	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Ositettu [†] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-arvo**	0,0003	
12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	2,8	4,0
95 %:n luottamusväli	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)</i>		
Vasteen saaneiden lkm (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 %:n luottamusväli	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>	n = 58	n = 57
Mediaani (kk)	16,3	6,2
95 %:n luottamusväli	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimeen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteosuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

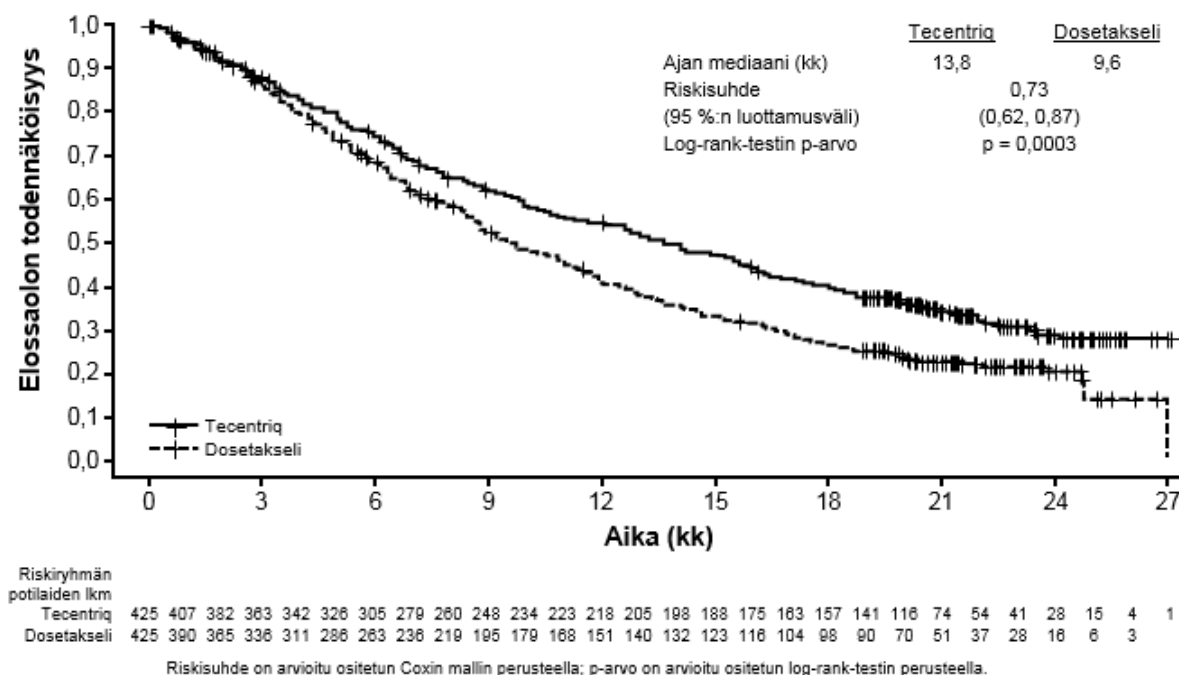
* Primaarianalyysin potilasjoukko, jossa on mukana ensimmäisinä satunnaistetut 850 potilasta.

† Ositettu PD-L1:n ilmentymistaso kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian mukaan.

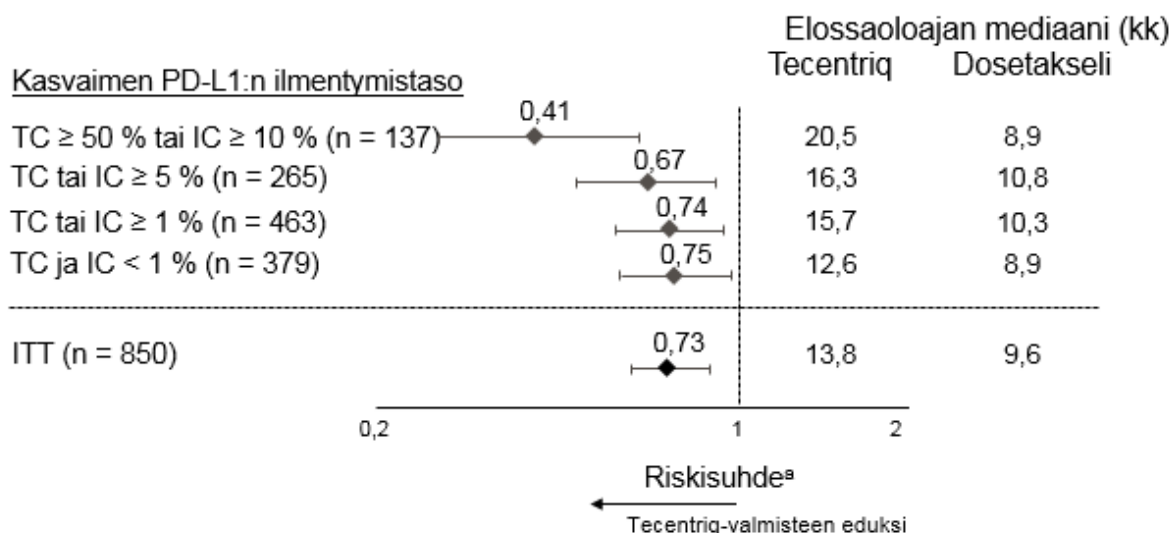
** Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

*** Perustuu Kaplan–Meierin estimaatteihin.

Kuva 15. Primaarianalyysin potilasjoukon (PD-L1-statusu suhteen valikoimattomat potilaat) kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä (OAK)



Kuva 16. Kokonaiselossaoloajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason mukaan primaarianalyysin potilasjoukossa (OAK)



^aITT-potilasjoukon ositettu riskisuhde, ja TC* tai IC** ≥ 1 %. Osittamaton riskisuhde muiden eksploraatiivisten osajoukkojen osalta.

*TC = kasvainsolut, **IC = immuunisolut

Kokonaiselossaoloajan havaittiin parantuneen atetsolitsumabiryhmässä dosetakseliin verrattuna muuta kuin levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (riskisuhde [HR] 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,60, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 15,6 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,2 kuukautta [dosetakseli]) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (HR 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,98; kokonaiselossaoloajan mediaani 8,9 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 7,7 kuukautta [dosetakseli]). Kokonaiselossaoloajan havaittu piteneminen osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa potilaiden alaryhmissä, myös niillä potilailla, joilla oli

lähtötilanteessa etäpesäkkeitä aivoissa (HR 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,94; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,1 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,9 kuukautta [dosetakseli]) sekä potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,47, 1,08; kokonaiselossaoloajan mediaani 16,3 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 12,6 kuukautta [dosetakseli]). Potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita, atetsolitsumabin ei todettu parantavan kokonaiselossaoloaikaakaan dosetakseliin verrattuna (HR 1,24, 95 %:n luottamusväli: 0,71, 2,18; kokonaiselossaoloajan mediaani 10,5 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 16,2 kuukautta [dosetakseli]).

Atetsolitsumabihoidossa havaittiin dosetakseliin verrattuna pidempi aika potilaan raportoimaan rintakehässä tuntuneen kivun pahenemiseen, jota mitattiin EORTC QLQ-LC13 elämänlaatumittarilla (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,49, 1,05; kummassakaan hoitohaarassa ei saavutettu mediaania). Aika keuhkosityövän muiden oireiden (eli yskä, hengenahdistus ja käsi-/hartiakipu) EORTC QLQ-LC13 elämänlaatumittarilla mitattuun pahenemiseen oli atetsolitsumabilla ja dosetakselilla samanpituisen. Koska tutkimuksen koeasetelma oli avoin, tulosten tulkinnassa pitää olla varovainen.

POPLAR (GO28753): Satunnaistettu vaiheen II tutkimus solunsalpaajahoitoa saaneilla paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

GO28753 (POPLAR) oli vaiheen II kansainvälinen, satunnaistettu, avoin kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteensä 287 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu) tai dosetakselia (75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni). Potilaat satunnaistettiin immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason, aiempien solunsalpaajahoidojen lukumäärän ja histologian perusteella. Päivitetty analyysi osoitti, kun oli havaittu yhteensä 200 kuolemaa ja kun elossaolon seurannan mediaani oli 22 kuukautta, että atetsolitsumabihoidon saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoa saaneiden 9,7 kuukauteen (HR 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,92). Kokonaisvasteisuus oli 15,3 % [atetsolitsumabi] vs. 14,7 % [dosetakseli], ja objektiivisen vasteen keston mediaani oli atetsolitsumabihoidossa 18,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoon 7,2 kuukauteen.

Pienisoluinen keuhkosityöpä

Impower133 (GO30081): Satunnaistettu vaiheen I/III tutkimus levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito karboplatiinin ja etoposidin kanssa

Vaiheen I/III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (Impower133) arvioitiin atetsolitsumabin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja, aiemmin ollut autoimmuunisairaus, jos potilas oli saanut heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneen 1 viikon aikana. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen päivän jälkeen 6 viikon välein ensimmäisten 48 viikon ajan, ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Jos potilas täytti sovitut kriteerit ja halusi hoitoa taudin etenemisen jälkeenkin, kasvain arvioitiin 6 viikon välein, kunnes hoito lopetettiin.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 403 potilasta, jotka satunnaistettiin (1:1) saamaan toista taulukossa 18 kuvatuista hoitovaihtoehdoista. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, ECOG-suorituskyvyn ja aivometastaasien esiintymisen mukaan.

Taulukko 18. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (Impower133)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (neljä 21 päivän pituista hoitosykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän pituisia hoitosyklejä)
A	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a + karboplatiini (AUC 5) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a
B	Lumelääke + karboplatiini (AUC 5) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Lumelääke

^aAtetsolitsumabia annettiin, kunnes kliininen hyöty tutkijan arvion mukaan loppui

^bKarboplatiinia ja etoposidia annettiin siihen saakka, kunnes jokin seuraavista toteutui: 4 hoitosykliä annettu kokonaan, tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä

^cEtoposidia annettiin jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 2 ja 3

Tutkimuspotilasjoukon demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 26–90 vuotta), ja 10 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Valtaosa potilaista oli miehiä (65 %) ja valkoihoisia (80 %). 9 %:lla potilaista oli aivometastaaseja, ja suurin osa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakoijia (97 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (35 %) tai 1 (65 %).

Primaarianalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 13,9 kuukautta. Kokonaiselossaolon havaittiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi atetsolitsumabin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmää käytettäessä vertailuhaaraan verrattuna (riskisuhde = 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,91; kokonaiselossaolon mediaani 12,3 kuukautta vs. 10,3 kuukautta). Kokonaiselossaolon eksploratiivisessa loppuanalyysissä, jossa seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 22,9 kuukautta), kummankin hoitohaaran kokonaiselossaolon mediaani oli muuttumaton kokonaiselossaolon primaariin välianalyysiin nähden. Taulukossa 19 esitetään yhteenveto taudin etenemättömyysajan, kokonaisvasteosuuden ja vasteen keston tulosten primaarianalyysistä sekä kokonaiselossaolon eksploratiivisen loppuanalyysin tuloksista. Kuvissa 17 ja 18 esitetään kokonaiselossaolon ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät. Tiedot potilaista, joilla oli aivometastaaseja, ovat liian suppeita, jotta niistä voisi tehdä päätelmiä tästä potilasjoukosta.

Taulukko 19. Yhteenvedo hoidon tehosta (Impower133)

Keskeiset hoidon tehoa koskevat päätetapahtumat	Hoitoaara A (atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi)	Hoitoaara B (lumelääke + karboplatiini + etoposidi)
Muut ensisijaiset päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolon analyysi*	n = 201	n = 202
Kuolemien lkm (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	12,3	10,3
95 %:n luottamusväli	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-arvo	0,0154	
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	51,9	39,0
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1) **	n = 201	n = 202
Tapahtumien lkm (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	5,2	4,3
95 %:n luottamusväli	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-arvo	0,0170	
6 kk:n etenemättömyysaika (%)	30,9	22,4
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	12,6	5,4
Muut päätetapahtumat		
Kokonaisvasteisuus (tutkijan arvio; RECIST 1.1)** ^	n = 201	n = 202
Vasteen saaneiden lkm (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 %:n luottamusväli	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
Vasteen kesto (tutkijan arvio; RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Mediaani (kk)	4,2	3,9
95 %:n luottamusväli	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

[‡] Ositus perustuu sukupuoleen ja ECOG-suorituskykyyn

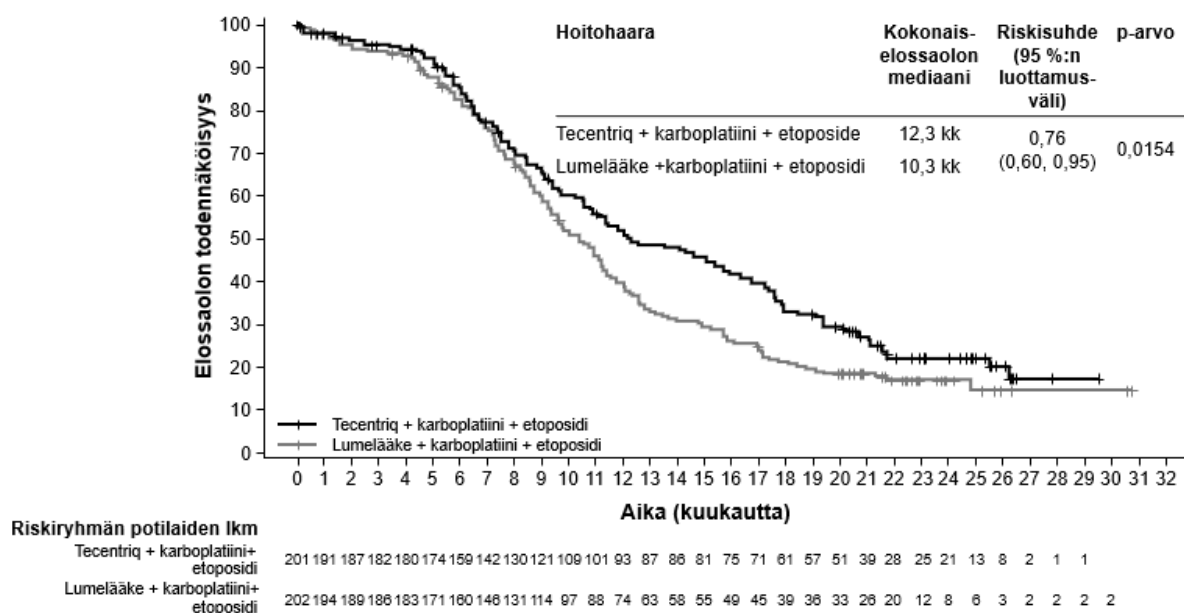
* Kokonaiselossaolon eksploratiivinen loppuanalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämääränä 24. tammikuuta 2019

** Taudin etenemättömyysajan, kokonaisvasteosuuden ja vasteen keston analyysit kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämääränä 24. huhtikuuta 2018

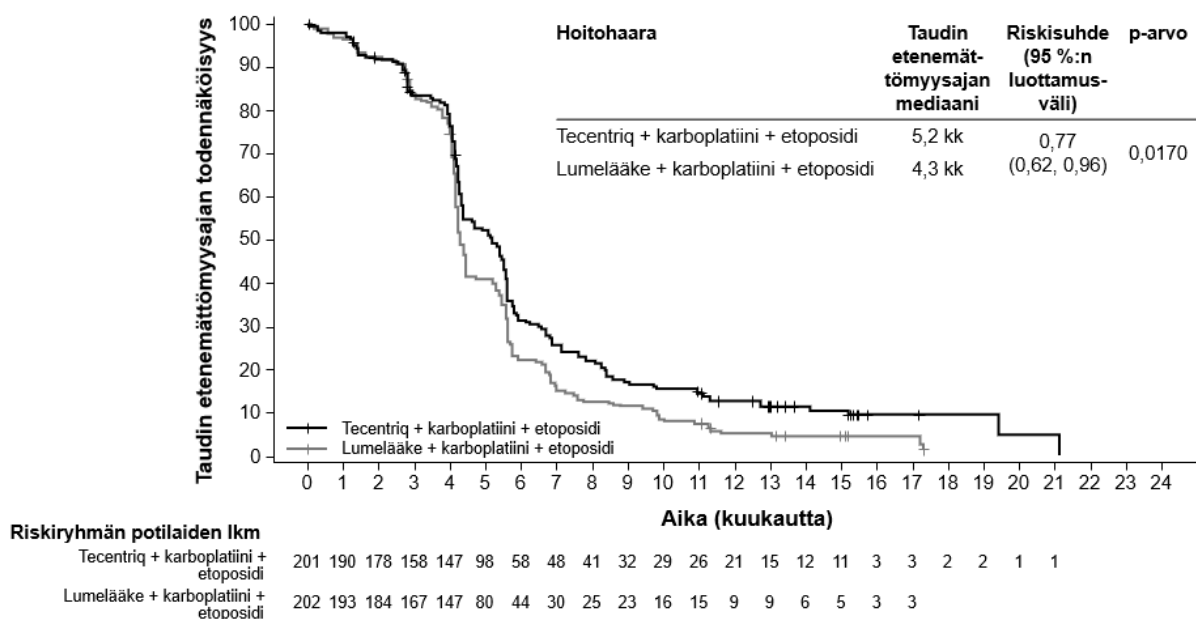
*** Tarkoitettu vain havainnollistamiseen

^ Vahvistettu kokonaisvasteisuus ja vasteen kesto ovat eksploratiivisia päätetapahtumia

Kuva 17. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät (Impower133)



Kuva 18. Taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät (Impower133)



Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Impassion130 (WO29522): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen tautiin

Vaiheen III kaksoissokkoutettu, kahden hoitoaaran kansainvälinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus (Impassion130) tehtiin atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, joka ei ollut poistettavissa leikkauksella, ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin. Potilaiden piti soveltua taksaanimonoterapiaan (eli ei taudin nopeaa kliinistä etenemistä, henkeä uhkaavia viskeraalisia etäpesäkkeitä eikä tarvetta oireiden ja/tai taudin saamiseen nopeasti hallintaan). Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana saaneet aiemmin solunsalpaajia neoadjuvantti- tai

adjuvanttihoitona, joilla oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus, jotka olivat saaneet 4 viikon kuluessa ennen satunnaistamista elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, jotka olivat saaneet 4 viikon kuluessa systeemisiä immunitteettia stimuloivia lääkeaineita tai 2 viikon kuluessa ennen satunnaistamista systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita, eikä potilaita, joilla oli hoitamaton, oireinen tai kortikosteroideista riippuvainen etäpesäke aivoissa. Kasvain arvioitiin hoitosyklin 1 päivän 1 jälkeen 8 viikon ($\pm$ 1 viikon) välein ensimmäisten 12 kuukauden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon ($\pm$ 1 viikon) välein.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 902 potilasta, ja ositus perustui maksametastaasien esiintymiseen, aiempaan taksaanihoitoon ja PD-L1:n ilmentymiseen kasvaimen infiltroivien immuunisolujen pinnalla (PD-L1-värjäytyviä kasvaimen infiltroivia immuunisoluja < 1 %:lla kasvaimen alueesta vs. ≥ 1 %:lla kasvaimen alueesta), joka selvitettiin VENTANA PD-L1 (SP142) määrittelyllä.

Potilaat satunnaistettiin saamaan 840 mg atetsolitsumabia tai lumevalmistetta infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 yhdistelmänä nab-paklitakselin (100 mg/m^2) kanssa, jota annettiin infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Potilaat saivat hoitoa, kunnes tauti eteni radiologisesti RECIST v1.1 kriteerien perusteella tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Atetsolitsumabihoitoa voitiin jatkaa sen jälkeen, kun nab-paklitakselihoito oli lopetettu sen vuoksi, että ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Jokaisessa hoitohaarassa hoitosyklien lukumäärän mediaani oli atetsolitsumabin osalta 7 ja nab-paklitakselin osalta 6.

Tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitoharojen kesken. Valtaosa potilaista oli naisia (99,6 %), ja 67,5 % oli valkoihoisia ja 17,8 % oli aasialaisia. Iän mediaani oli 55 vuotta (vaihteluväli: 20–86 vuotta). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (58,4 %) tai 1 (41,3 %). Lähtötilanteessa kaikkiaan 41 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, 27 %:lla oli etäpesäkkeitä maksassa ja 7 %:lla oli oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa. Noin puolet potilaista oli saanut (neo)adjuvanttihoitona jotakin taksaania (51 %) tai antrasykliiniä (54 %). Potilaiden demografiset ominaisuudet ja potilaiden kasvaimen PD-L1:n ilmentymä ≥ 1 % lähtötilanteessa olivat yleisesti laajempaa tutkimuspotilasjoukkoa edustavia.

Muita ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat tutkijan RECIST v1.1 kriteerien perusteella arvioima taudin etenemättömyysaika (PFS) hoitoaikeen mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa ja potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, sekä kokonaiselossaolo (overall survival, OS) hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa ja potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaisvasteosuus (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DOR) RECIST v1.1 kriteerien perusteella.

Impassion130-tutkimuksen taudin etenemättömyysaika, kokonaisvasteosuutta ja vasteen kestoa koskevista tuloksista potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 % taudin etenemättömyysajan loppuanalyysin ajankohtana ja joiden elossaoloa seurattiin enimmillään 13 kuukauden ajan (mediaani), esitetään yhteenveto taulukossa 20 sekä taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meierin käyrät kuvassa 19. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli < 1 %, ei todettu taudin etenemättömyysajan pidentymistä, kun nab-paklitakseliin lisättiin atetsolitsumabi (riskisuhde 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,78, 1,13).

Niiden potilaiden kokonaiselossaolosta, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, tehtiin loppuanalyysi, kun seurannan kesto oli enimmillään 19,12 kuukautta (mediaani). Kokonaiselossaolon tulokset esitetään taulukossa 20, ja Kaplan-Meierin käyrät esitetään kuvassa 20. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli < 1 %, ei todettu kokonaiselossaolon pidentymistä, kun nab-paklitakseliin lisättiin atetsolitsumabi (riskisuhde 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,84, 1,24).

Potilaista, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, tehtiin eksploraatiivinen alaryhmäanalyysi, jossa selvitettiin aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa, BRCA1/2:n mutaatioita ja oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa lähtötilanteessa.

Aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa saaneiden potilaiden (n = 242) taudin ensisijaisen (lopullisen) etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,79 ja lopullisen kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,77, kun taas potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa (n = 127), taudin ensisijaisen (lopullisen) etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,44 ja lopullisen kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,54.

Impassion130-tutkimuksessa testatuista 614 potilaasta 89 potilaalla (15 %) oli patogeenisia BRCA1/2:n mutaatioita. Alaryhmässä, jossa potilailla oli PD-L1+/BRCA1/2-mutaatio, 19 potilasta sai atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmää ja 26 potilasta sai lumelääkkeen ja nab-paklitakselin yhdistelmää. Eksploratiivisen analyysin perusteella, kun pieni otoskoko otetaan huomioon, BRCA1/2-mutaatio ei näytä vaikuttavan atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmästä taudin etenemättömyysajan (PFS) suhteen saatavaan kliiniseen hyötyyn.

Tehosta potilaille, joilla oli lähtötilanteessa oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa, ei ole näyttöä, mutta hoidettujen potilaiden lukumäärä oli pieni. Taudin etenemättömyysajan mediaani oli atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmää saaneessa haarassa (n = 15) 2,2 kuukautta verrattuna 5,6 kuukauteen lumelääkkeen ja nab-paklitakselin yhdistelmää saaneessa haarassa (n = 11) (riskisuhde 1,40; 95 %:n luottamusväli 0,57, 3,44).

Taulukko 20. Yhteenveto hoidon tehosta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 % (Impassion130)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli	Lumelääke + nab-paklitakseli
<i>Ensisijaiset tehon päätetapahtumat</i>	n = 185	n = 184
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1) – primaarianalyysi³		
Tapahtumien lkm (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	7,5	5,0
95 %:n luottamusväli	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-arvo ¹	< 0,0001	
12 kuukauden etenemättömyysaika (%)	29,1	16,4
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1) – päivitetty eksploratiivinen analyysi⁴		
Tapahtumien lkm (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	7,5	5,3
95 %:n luottamusväli	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,63 (0,50–0,80)	
p-arvo ¹	< 0,0001	
12 kuukauden etenemättömyysaika (%)	30,3	17,3
Kokonaiselossaolo^{1,2,5}		
Kuolemien lkm (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	25,4	17,9
95 %:n luottamusväli	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,53, 0,86)	
Toissijaiset ja eksploratiiviset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST 1.1)³	n = 185	n = 183
Vasteen saaneiden lkm (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 %:n luottamusväli	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Täydellisen vasten saaneiden lkm (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli	Lumelääke + nab-paklitakseli
Tutkijan arvioima vasteen kesto ³	n = 109	n = 78
Mediaani kuukausina	8,5	5,5
95 %:n luottamusväli	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Perustuu osoitettuun log-rank-testiin.

2. Kokonaiselossaolon vertailuja hoitohaarojen kesken potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli $\geq 1\%$, ei testattu varsinaisesti ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan.

3. Taudin etenemättömyysajan, kokonaisvasteosuuden, vasteen keston loppuanalyysin sekä kokonaiselossaolon ensimmäisen välianalyysin perusteella, kun kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämäärä oli 17.4.2018.

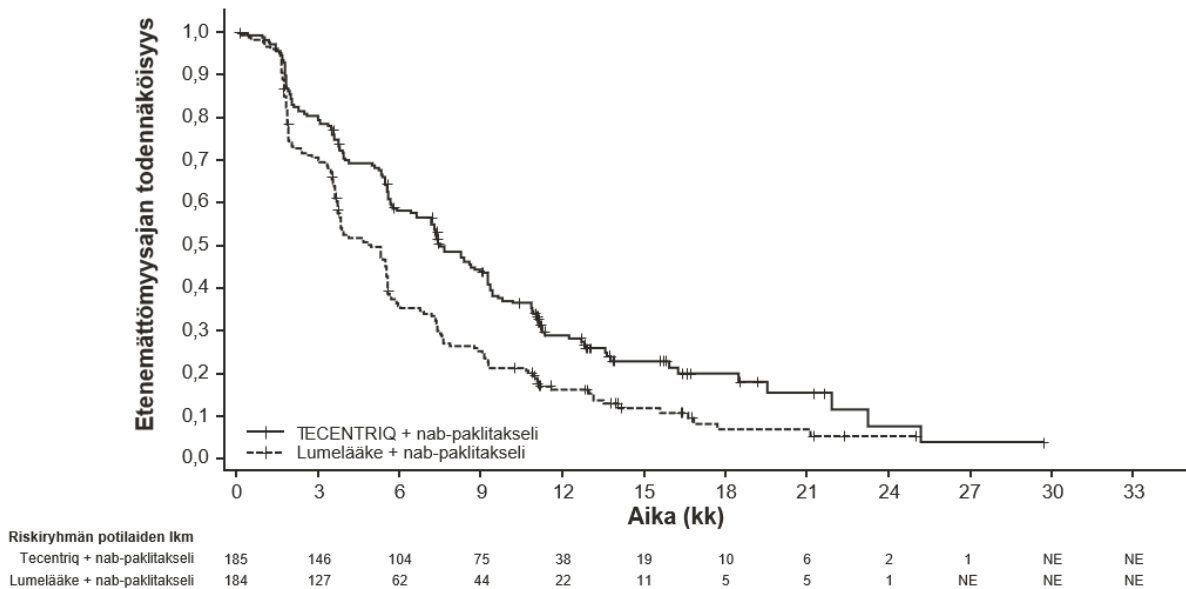
4. Taudin etenemättömyysajan eksploratiivisen analyysin perusteella, kun kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämäärä oli 2.1.2019.

5. Kokonaiselossaolon loppuanalyysin perusteella, kun kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämäärä oli 14.4.2020.

‡ Osoitettu maksametastaasien ja aiemman taksaanihoidon perusteella.

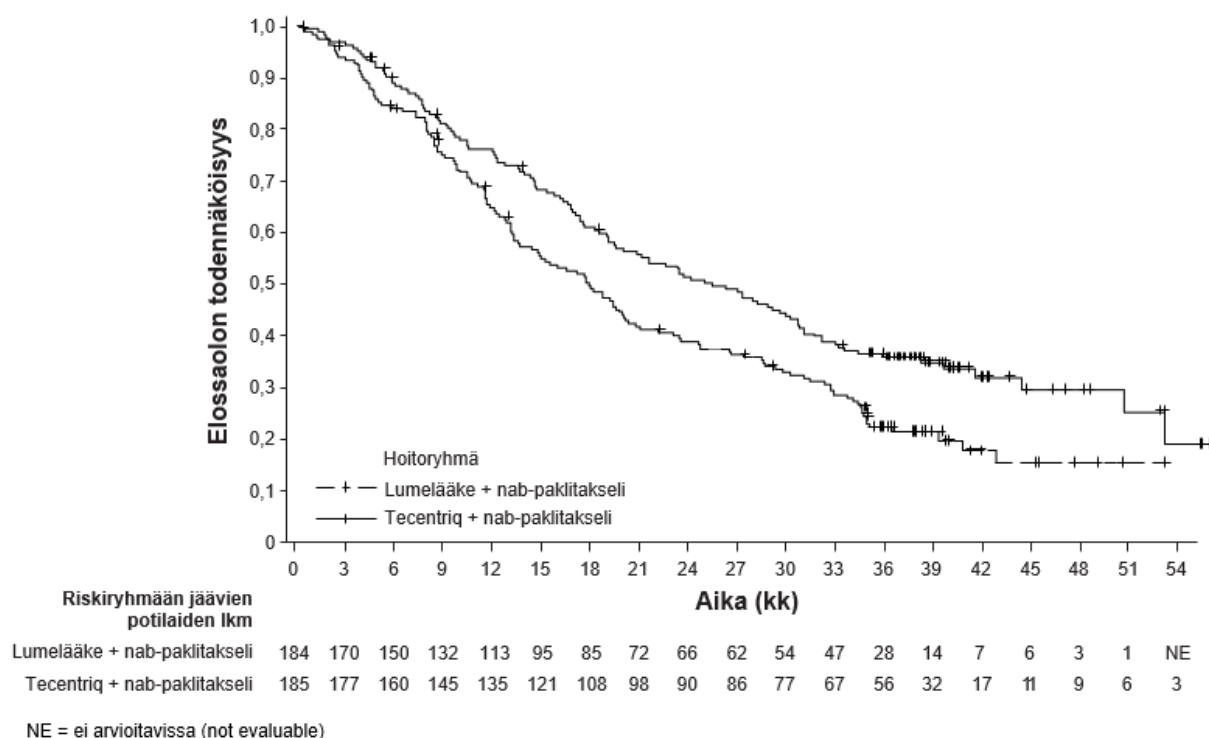
RECIST-kriteerit = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; NE = ei arvioitavissa (not estimable)

Kuva 19. Etenemättömyysajan Kaplan–Meierin käyrä (potilaat, joilla PD-L1:n ilmentymä $\geq 1\%$) (IMpassion130)



NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

Kuva 20. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (potilaat, joilla PD-L1:n ilmentymä ≥ 1 %) (IMpassion130)



EORTC QLQ-C30 kyselyllä mitattu aika potilaan raportoiman yleisen terveydentilan / terveyteen liittyvän elämänlaadun huononemiseen (≥ 10 pisteen pitkäkestoinen vähenemä lähtötilanteen pisteistä) oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen, mikä osoittaa sen, että lähtötilanteen terveyteen liittyvä elämänlaatu säilyi kaikilla potilailla ennallaan yhtä pitkään.

Hepatosellulaarinen karsinooma

IMbrave150 (YO40245): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus yhdistelmähoidosta bevasitsumabin kanssa leikkauksessa poistettavaksi soveltumatonta hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet systeemistä hoitoa

Vaiheen III satunnaistetussa, kansainvälisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa (IMbrave150) arvioitiin atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ja/tai leikkauksessa poistettavaksi soveltumaton hepatosellulaarinen karsinooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Yhteensä 501 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg) ja 15 mg/kg bevasitsumabia 3 viikon välein infuusiona laskimoon tai 400 mg sorafenibia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Satunnaistaminen ositettiin maantieteellisen alueen, makrovaskulaarisen infiltraation ja/tai maksan ulkopuolelle leviämisen, lähtötilanteen α -fetoproteiinipitoisuuden (AFP) ja ECOG-suorituskykyluokan mukaan. Kummankin haaran potilaat saivat hoitoa, kunnes siitä ei enää saatu kliinistä hyötyä tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaiden oli mahdollista lopettaa joko atetsolitsumabin tai bevasitsumabin käyttö (esim. haittatapahtumien vuoksi) ja jatkaa hoitoa yhdellä lääkeaineella, kunnes yhdestä lääkeaineesta ei enää saatu kliinistä hyötyä tai ilmaantui siihen liittyvää toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joiden sairaus ei ollut parannettavissa tai eteni kirurgisten ja/tai lokoregionaalisten hoitojen jälkeen ja joiden Child-Pugh luokka oli A ja ECOG-suorituskykyluokka oli 0/1 ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Verenvuoto (mukaan lukien kuolemaan johtavat tapahtumat) on bevasitsumabin tunnettu haittavaikutus, ja maha-suolikanavan alkuosan verenvuodot ovat hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla

yleinen ja hengenvaarallinen komplikaatio. Potilailta oli näin ollen tutkittava suonikohjut hoitoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana, ja jos heillä oli verenvuotoa suonikohjuista hoitoa edeltävien 6 kuukauden aikana, hoitamattomia tai riittämättömästi hoidettuja suonikohjuja, joihin liittyi verenvuotoa tai suuri verenvuotoriski, heitä ei otettu tutkimukseen mukaan. Jos potilaalla oli aktiivinen B-hepatiitti, edellytyksenä olivat hepatiitti B viruksen DNA-pitoisuus < 500 IU/ml tutkimushoidon aloittamista edeltävien 28 päivän aikana sekä tavanomainen hoito hepatiitti B virusinfektioon vähintään 14 päivän ajan ennen tutkimukseen mukaan tuloa ja koko tutkimuksen ajan.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan myöskään, jos jokin seuraavista koski heitä: keskivaikea tai vaikea askites, anamneesissa maksaenkefalopatia, tiedossa oleva fibrolamellaarinen hepatosellulaarinen karsinoma, sarkooman kaltainen hepatosellulaarinen karsinoma, sekamuotoinen kolangiokarsinoma ja hepatosellulaarinen karsinoma, aktiivinen hepatiitti B- ja C yhteisinfektio, anamneesissa autoimmuunisairaus, rokotus eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana, immuunijärjestelmää vahvistavien lääkeaineiden systeeminen käyttö satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana tai immuunijärjestelmää lamaavien lääkevalmisteiden systeeminen käyttö satunnaistamista edeltävien 2 viikon aikana, hoitamattomia tai kortikosteroidiriippuvaisia metastaaseja aivoissa. Kasvain tutkittiin 1. hoitosyklin 1 päivästä lähtien ensimmäisten 54 viikon ajan 6 viikon välein ja sen jälkeen 9 viikon välein.

Tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli: 26–88 vuotta), ja 83 % oli miehiä. Valtaosa potilaista oli aasialaisia (57 %) ja valkoihoisia (35 %). Potilaista 40 % oli Aasiasta (muualta kuin Japanista), ja 60 % oli muualta maailmasta. Noin 75 %:lla potilaista oli makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai tauti oli levinnyt maksan ulkopuolelle, ja 37 %:lla α -fetoproteiinipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 400 ng/ml. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (62 %) tai 1 (38 %). Hepatosellulaarisen karsinoman ensisijainen riskitekijä oli 48 %:lla potilaista hepatiitti B virusinfektio, 22 %:lla potilaista hepatiitti C virusinfektio ja 31 %:lla potilaista muu kuin virustauti. Hepatosellulaarinen karsinoma luokiteltiin 82 %:lla potilaista BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) luokaksi C, 16 %:lla potilaista BCLC-luokaksi B ja 3 %:lla potilaista BCLC-luokaksi A.

Muut ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat kokonaiselossaolo ja riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti arvioima etenemättömyysaika. Primaarianalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-aika oli 8,6 kuukautta (mediaani). Tiedot osoittivat, että kokonaiselossaolo ja etenemättömyysaika olivat atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmän käytössä riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella pidentyneet tilastollisesti merkitsevästi sorafenibiini verrattuna. Myös varmistetun kokonaisvasteosuuden (ORR) havaittiin riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion sekä hepatosellulaarista karsinoomaa koskevien muunnettujen RECIST-kriteerien (mRECIST) perusteella pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi. Yhteenveto primaarianalyysin keskeisistä tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 21.

Päivitetty tehon deskriptiivinen analyysi tehtiin, kun elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 15,6 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaaniaika oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 19,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 17,0, 23,7) verrattuna sorafenibiiniharahan 13,4 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 11,4, 16,9) ja riskisuhde (HR) oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,85). Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima etenemättömyysajan mediaani oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 6,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,8, 8,6) verrattuna sorafenibiiniharahan 4,3 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 4,0, 5,6) ja riskisuhde (HR) oli 0,65 (95 %:n luottamusväli: 0,53, 0,81).

Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 29,8 % (95 %:n luottamusväli: 24,8, 35,0) ja sorafenibiiniharassa 11,3 % (95 %:n luottamusväli: 6,9, 17,3). Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima objektiivisen vasteen kesto varmistetun vasteen saaneilla oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää

saaneessa haarassa 18,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,6, ei arvioitavissa) verrattuna sorafenibihaaran 14,9 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 4,9, 17,0).

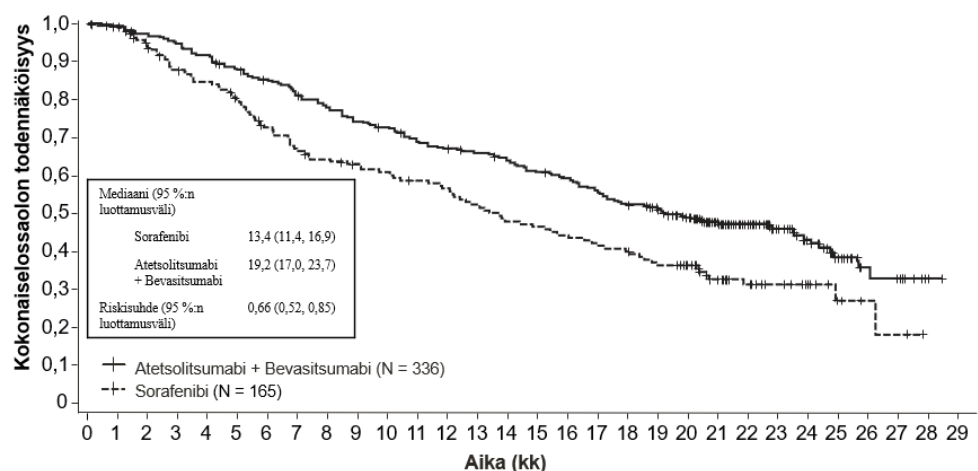
Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät (päivitetty analyysi) esitetään kuvassa 21 ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät (primaarianalyysi) esitetään kuvassa 22.

Taulukko 21. Yhteenvedo tehosta (IMbrave150-tutkimuksen primaarianalyysi)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + bevasitsumabi	Sorafenibi
Kokonaiselossaolo	n = 336	n = 165
Kuolemien lkm (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kuukautta)	NE	13,2
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)	(10,4, NE)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,58 (0,42, 0,79)	
p-arvo ¹	0,0006	
6 kuukauden kokonaiselossaolo (%)	84,8 %	72,3 %
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima etenemättömyysaika (RECIST 1.1)	n = 336	n = 165
Tapahtumien lkm (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	6,8	4,3
95 %:n luottamusväli	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,59 (0,47, 0,76)	
p-arvo ¹	< 0,0001	
6 kuukauden etenemättömyysaika	54,5 %	37,2 %
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima kokonaisvasteisuus (RECIST 1.1)	n = 326	n = 159
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95 %:n luottamusväli	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
p-arvo ²	< 0,0001	
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	18 (5,5 %)	0
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)	n = 89	n = 19
Mediaani (kuukautta)	NE	6,3
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)	(4,7, NE)
Vaihteluväli (kuukautta)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + bevasitsumabi	Sorafenibi
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima kokonaisvasteosuus (HCC mRECIST)	n = 325	n = 158
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95 %:n luottamusväli	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
p-arvo ²	< 0,0001	
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima objektiivisen vasteen kesto (HCC mRECIST)	n = 108	n = 21
Mediaani (kuukautta)	NE	6,3
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)	(4,9, NE)
Vaihteluväli (kuukautta)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
* Ositettu maantieteellisen alueen mukaan (Aasia, pois lukien Japani vs muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs. ei) ja lähtötilanteen α -fetoproteiinipitoisuus (< 400 vs. $\geq$ 400 ng/ml)		
1. Perustuu kaksitahoiseen ositettuun log-rank-testiin		
2. Nimelliset p-arvot perustuvat kaksitahoiseen Cochran-Mantel-Haenszelin testiin		
+ Tarkoittaa sensuroitua arvoa		
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma; NE = ei arvioitavissa (not estimable)		

Kuva 21. Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMbrave150-tutkimuksen päivitetty analyysi)

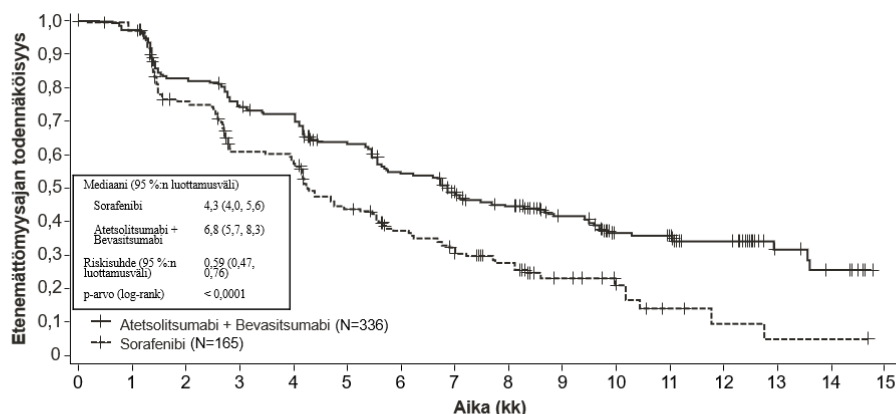


Riskiryhmän potilaiden lkm

Atetsolitsumabi + Bevasitsumabi 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
 Sorafenibi 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

Riskisuhde saatu ositetusta analyysistä. Ositustekijöitä ovat maantieteellinen alue (Aasia, pois lukien Japani vs. muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs ei) ja AFP-arvo (< 400 vs $\geq$ 400 ng/ml) IxRS-järjestelmän avulla tehdyssä seulonnassa.

Kuva 22. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaan arvioiman etenemättömyyssajan Kaplan–Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMbrave150-tutkimuksen primaarianalyysi)



Riskiryhmän potilaiden lkm

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

Riskisuhde ja p-arvo saatu ositetusta analysista.

Ositustekijöitä ovat maantieteellinen alue (Aasia, pois lukien Japani vs. muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs ei) ja AFP-arvo (< 400 vs >= 400 ng/ml) IxRS-järjestelmän avulla tehdyssä seulonnassa.

Hoidon teho iäkkäillä

Atezolizumabimonoterapiaa saavien ≥ 65 -vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei yleisesti havaittu hoidon tehoa koskevia eroja. IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi atezolizumabin heikompi teho potilailla, jotka saivat atezolizumabia yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Tutkimuksista IMpower150, IMpower133 ja IMpower110 saadut tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaita ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä.

Pediatriset potilaat

Varhaisvaiheen avoin monikeskustutkimus tehtiin atezolizumabihoidon turvallisuuden ja farmakokinetiikan selvittämiseksi; tutkimuksessa oli mukana pediatria (< 18 vuotta, n = 69) ja nuoria aikuisia potilaita (18–30 vuotta, n = 18), joilla oli uusiutuneita tai eteneviä kiinteitä kasvaimia sekä Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma. Potilaat saivat hoitoa atezolizumabiannoksilla 15 mg/kg laskimoon 3 viikon välein (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Altistus atezolizumabille suureni suhteessa annokseen annosvälillä 1 mg/kg – 20 mg/kg, mukaan lukien vakioannos 1200 mg, jota annettiin 3 viikon välein. Potilasjoukon analyysissä, jossa oli mukana 472 potilasta, atezolizumabin annosvälin 1–20 mg/kg farmakokinetiikaksi kuvattiin lineaarisen kaksitila-altistusmalli ja ensimmäisen asteen eliminaatio. Laskimoon annettavien atezolizumabiannosten 840 mg 2 viikon välein, 1200 mg 3 viikon välein ja 1680 mg 4 viikon välein farmakokineettiset ominaisuudet ovat samat; kokonaisaltistukset näillä kolmella annostuksella oletetaan olevan verrannolliset. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että vakaa tila saavutetaan useita annoksia annettaessa 6–9 viikossa. Systeeminen kertyminen oli pitoisuus-aikakäyrän alla olevan pinta-alan suhteen 1,91-kertainen, maksimipitoisuuden suhteen 1,46-kertainen ja pienimmän pitoisuuden suhteen 2,75-kertainen.

Imeytyminen

Atezolizumabi annetaan infuusiona laskimoon.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että tyypillisen potilaan keskustilan jakautumistilavuus on 3,28 l ja tilavuus vakaassa tilassa on 6,91 l.

Biotransformaatio

Atetsolitsumabin metaboliaa ei ole suoranaisesti tutkittu. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että atetsolitsumabin puhdistuma on 0,200 l/vrk ja tyypillinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 27 vuorokautta.

Erityispotilasryhmät

Seuraavilla tekijöillä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin ja altistus–vasteanalyysin perusteella ole vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan: ikä (21–89 vuotta), maantieteellinen alue, etninen tausta, munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta, kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso tai ECOG-suorituskykyluokka. Painolla, sukupuolella, vasta-ainepositiivisuudella, albumiinipitoisuuksilla ja kasvaintaakalla on tilastollisesti merkitsevä, mutta ei kliinisesti oleellista vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan. Annosmuutoksia ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti iäkkäillä potilailla. Iän vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Iän ei todettu olevan merkittävä atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan vaikuttava yhteismuuttuja, mikä perustuu iältään 21–89-vuotiaaseen (n = 472) potilasjoukkoon, jonka iän mediaani oli 62 vuotta. Atetsolitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, jos potilaan ikä oli < 65 vuotta (n = 274), 65–75 vuotta (n = 152) tai > 75 vuotta (n = 46) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tulokset pediatriassa (< 18 vuotta, n = 69) ja nuorilla aikuisilla potilailla (18–30 vuotta, n = 18) tehdystä yhdestä varhaisvaiheen avoimesta monikeskustutkimuksesta osoittavat, että atetsolitsumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus olivat painon mukaan normalisoituna verrannolliset annoksia 15 mg/kg saaneilla pediatriassa potilailla ja 1 200 mg atetsolitsumabia 3 viikon välein saaneilla nuorilla aikuisilla potilailla, ja altistus oli pediatriassa potilailla tyypillisesti pienempi, sillä paino laski. Näihin eroihin ei liittynyt atetsolitsumabipitoisuuksien laskua alle terapeuttisen tavoitealtistuksen. Alle 2vuotiaista lapsista on vähän tietoja, joten varmoja päätelmiä ei voida tehdä.

Munuaisten vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti merkityksellisiä eroja, jos potilaalla oli lievä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²; n = 208) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n = 116) munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR vähintään 90 ml/min/1,73 m²; n = 140). Vain muutamalla potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (ks. kohta 4.2). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti tärkeitä eroja potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiinipitoisuus $> 1,0\text{--}1,5 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa), verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (bilirubiinipitoisuus $\leq$ ULN ja ASAT $\leq$ ULN). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiinipitoisuus $> 3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) sairastavista potilaista ei ole tietoja. Maksan vajaatoiminta määriteltiin maksan toimintahäiriötä koskevien National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) kriteerien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa tai bilirubiinipitoisuus $> 3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Atetsolitsumabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Atetsolitsumabin mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät kuitenkaan oletettavasti muuta DNA:ta tai kromosomeja.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on kuitenkin tutkittu cynomolgus-apinaurosten ja -naaraiden lisääntymiselimiä. Atetsolitsumabin viikoittainen anto naarasapinoille potilaille suositeltujen annosten AUC-arvoon verrattuna 6-kertaisiksi arvioituina altistuksina (AUC) aiheutti epäsäännöllisen kiimakierron ja vastamuodostuneiden keltarauhasen puuttumisen munasarjoista, mikä oli korjautuvaa. Urosten lisääntymiselimissä ei todettu vaikutuksia.

Teratogeenisuus

Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistä tai teratogeenisuutta koskevia eläinkokeita. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PDL1/PD-1-reitin estyminen voi aiheuttaa kehittyvään sikiöön kohdistuvaa immuunivälitteistä hylkimistä, mikä johtaa sikiön kuolemaan. Atetsolitsumabin antaminen voi vahingoittaa sikiötä ja aiheuttaa myös alkio- ja sikiökuolleisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Väkevä etikkahappo
Sakkarooosi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi valmistamisen jälkeen on osoitettu enintään 24 tuntia $\leq 30\text{ °C}$:ssa ja enintään 30 vuorokautta $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:ssa.

Valmistettu infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:ssa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa ($\leq 25\text{ °C}$), paitsi jos valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinisinetti, jossa vaaleansininen irti napsautettava muovilevy, ja joka sisältää 14 ml tai 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Pakkauksessa yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tecentriq ei sisällä antimikrobiaalista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita, joten terveydenhuollon ammattilaisen pitää noudattaa sen valmistamisessa aseptista tekniikkaa käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen steriiliyden varmistamiseksi. Käytä Tecentriq-valmisteen valmisteluun steriiliä neulaa ja ruiskua.

Aseptinen valmistus, käsittely ja säilytys:

Infuusion valmistamisessa on varmistettava aseptinen käsittelytapa.

- Koulutuksen saanut henkilökunta valmistaa infuusion aseptisissä olosuhteissa hyviä toimintatapoja, etenkin parenteraalisten valmisteiden aseptista valmistamista koskevia toimintatapoja, noudattaen.
- Valmistaminen tehdään laminaarivirtauskaapissa tai biologisessa turvakaapissa laskimoon annettavien aineiden turvallista käsittelyä koskevia tavanomaisia varotoimia noudattaen.
- Valmistamisessa on noudatettava laskimoon annettavaksi valmistettuja infuusioliuoksia koskevia riittäviä säilytysolosuhteita, jotta varmistetaan aseptisten olosuhteiden säilyminen.

Ei saa ravistaa.

Laimennusohjeet

Suositusannos 840 mg: Injektiopullostta vedetään neljätoista millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridista (PVC), polyolefiinista (PO), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistetussa infuusiopussissa 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Suositusannos 1200 mg: Injektiopullosta vedetään kaksikymmentä millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridista (PVC), polyolefiinista (PO), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistetussa infuusiopussissa 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Suositusannos 1680 mg: Kahdesta Tecentriq 840 mg:n injektiopullosta vedetään kaksikymmentäkahdeksan millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridista (PVC), polyolefiinista (PO), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistetussa infuusiopussissa 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Laimentamisen jälkeen liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.

Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään vaahdonmuodostus. Infuusio on annettava heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.

Tecentriq-valmisteiden ja sellaisten infuusiopussien välillä, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyvinyylikloridia (PVC), polyolefiinia (PO), polyeteeniä (PE) tai polypropeenaa (PP), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Myöskään polyeetterisulfonista tai polysulfonista valmistettujen letkunsisäisten suodatinkalvojen tai PVC:stä, PE:stä, polybutadieenistä tai polyeetteriuretaanista valmistettujen infuusion annossa käytettyjen muiden laitteiden käytössä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteiden joutumista luontoon on vältettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecentriq 1875 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 15 ml:n injektiopullo injektionestettä, liuosta, sisältää 1875 mg atetsolitsumabia.

Yksi ml liuosta sisältää 125 mg atetsolitsumabia.

Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu IgG1:n monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine (anti-programmed death-ligand 1), joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen pH on 5,5–6,1 ja osmolaalisuus on 359–459 mosm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uroteelikarsinooma

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon

- aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai
- jos sispaltiinin ei katsota sopivan potilaalle, ja potilaan kasvainten PDL1-ilmentymä on $\geq 5\%$ (ks. kohta 5.1).

Varhaisvaiheen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana täydellisen resektion ja platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoitoon aikuispotilaille, joilla on suuri syövän uusiutumiskilki, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on $\geq 50\%$ ja joiden ei-pienisoluudessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen (ks. valintakriteerit kohdasta 5.1).

Pitkälle edennyt ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon. Jos ei-pienisoluudessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, Tecentriq-hoito yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa on aiheellinen vain sen jälkeen, kun asianmukainen kohdennettu hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymä on kasvainsoluissa ≥ 50 % tai kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa ≥ 10 % ja kun ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä ei ole EGFR-mutaatiota eikä se ole ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon, kun platinapohjainen hoito ei sovellu potilaalle (ks. valintakriteerit kohdasta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (NSCLC), potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettuja hoitoja ennen Tecentriq-hoidon antamista (ks. kohta 5.1).

Pienisoluinen keuhkosityöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon (ks. kohta 5.1).

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin kanssa aikuispotilaiden leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin.

Hepatosellulaarinen karsinooma

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä bevasitsumabin kanssa edennyttä tai leikkauksella poistettavaksi soveltumatonta hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun potilas ei ole aiemmin saanut systeemistä hoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Tecentriq-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Laskimoon annettavaa atetsolitsumabia parhaillaan saavien potilaiden hoitoon voidaan vaihtaa Tecentriq-injektionestetai päinvastoin.

Uroteelikarsinoomaa tai kolmoisnegatiivista rintasyöpää tai ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden PD-L1-testaus

Tecentriq-monoterapia

Jos käyttöaiheessa on niin määritelty, Tecentriq-hoidon valitsemisen potilaalle pitää tapahtua validoidulla testillä varmistetun kasvaimen PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Tecentriq-yhdistelmähoito

Aiemmin hoitamaton kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden hoito pitää valita validoidulla testillä varmistetun kasvaimen PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelun annos Tecentriq-injektionestettä on 1875 mg kolmen viikon välein taulukon 1 mukaisesti.

Tutustu Tecentriq-yhdistelmähoidossa myös yhdistelmähoidossa käytettävien muiden valmisteiden täydellisiin tuotetietoihin (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1. Suositellut Tecentriq-annokset ihon alle

Käyttöaihe	Suosittelun annos ja hoitoaikataulu	Hoidon kesto
Tecentriq-monoterapia		
Uroteelikarsinooman ensilinjan hoito	1875 mg 3 viikon välein	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito		
Platinahoitoon soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito		
Varhaisvaiheen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito	1875 mg 3 viikon välein	1 vuoden ajan, paitsi jos tauti uusiutuu tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Yli 1 vuoden kestävä hoitoa ei ole tutkittu.
Uroteelikarsinooman toisen linjan hoito	1875 mg 3 viikon välein	Kunnes kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoito		
Tecentriq-yhdistelmähoito		
Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito yhdistelmänä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: 1875 mg 3 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä tai kuusi hoitosykliä): Bevasitsumabia, paklitakselia ja sen jälkeen karboplatiinia annetaan kolmen viikon välein. Ylläpitovaihe (ilman solunsalpaajia): bevasitsumabi 3 viikon välein.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.

Käyttöaihe	Suosittelut annos ja hoitoaikataulu	Hoidon kesto
Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdistelmänä nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: 1875 mg 3 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä tai kuusi hoitosykliä): Nab-paklitakseli ja karboplatiini annetaan päivänä 1; lisäksi nab-paklitakseli annetaan kunkin kolmiviikkoisen hoitosyklin päivinä 8 ja 15.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.
Levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito yhdistelmänä karboplatiinin ja etoposidin kanssa	Induktio- ja ylläpitovaiheet: 1875 mg 3 viikon välein Tecentriq pitää antaa ennen muita samana päivänä annettavia valmisteita. Samanaikaisesti annettavien valmisteiden induktiovaihe (neljä hoitosykliä): Karboplatiini ja sen jälkeen etoposidi annetaan päivänä 1; etoposidia annetaan myös kunkin kolmiviikkoisen hoitosyklin päivinä 2 ja 3.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Epätyypillisiä vasteita (eli kasvain pienenee taudin edettyä alkuvaiheessa) on havaittu, kun Tecentriq-hoitoa on jatkettu taudin edettyä. Hoidon jatkamista taudin edettyä voidaan harkita lääkärin arvion perusteella.
Leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoito yhdistelmänä nab-paklitakselin kanssa	1875 mg 3 viikon välein Tecentriq pitää antaa ensin, jos samana päivänä annetaan nab-paklitakseli. Nab-paklitakseli pitää antaa 100 mg/m ² kunkin 28-päiväisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.	Kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.
Edenneen tai leikkauksella poistettavaksi soveltumattoman hepatosellulaarisen karsinooman hoito yhdistelmänä bevasitumabin kanssa	1875 mg 3 viikon välein Tecentriq pitää antaa ensin, jos samana päivänä annetaan bevasitumabia. Bevasitumabia annetaan annoksena 15 mg/kg 3 viikon välein.	Kunnes kliinistä hyötyä ei enää todeta tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Tecentriq-annos jää antamatta, annos on annettava mahdollisimman pian. Antoaikataulua on muutettava niin, että asianmukainen antoväli säilyy.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Tecentriq-annoksen pienentämistä ei suositella.

Taulukko 2. Ohjeet Tecentriq-annoksen muutoksiin

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti potilailla, joilla ei ole hepatosellulaarista karsinoomaa	Aste 2: (ALAT tai ASAT $> 3\text{--}5$ x viitevälin yläraja [upper limit of normal, ULN]) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3$ x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (ALAT tai ASAT > 5 x ULN) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 3 x ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti potilailla, joilla on hepatosellulaarinen karsinooma	Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa viitevälin rajoissa ja suurenee tasolle > 3 x – ≤ 10 x ULN <i>tai</i> Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa $> 1\text{--}\leq 3$ x ULN ja suurenee tasolle > 5 x – ≤ 10 x ULN <i>tai</i> Jos ASAT/ALAT on lähtötilanteessa > 3 x – ≤ 5 x ULN ja suurenee tasolle > 8 x – ≤ 10 x ULN	Keskeytä Tecentriq-hoito Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Jos ASAT/ALAT suurenee tasolle > 10 x ULN <i>tai</i>	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	kokonaisbilirubiinipitoisuus suurenee tasolle > 3x ULN	
Koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) <i>tai</i> oireinen koliitti	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 ripuli tai koliitti (hengenvaarallinen, kiireellinen hoito aiheellista)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hypotyreoosi tai hypertyreoosi	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito <u>Hypotyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan kilpirauhasen korvaushoidolla ja TSH- pitoisuudet pienenevät. <u>Hypertyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan tyreostaattisella lääkevalmisteella ja kilpirauhasen toiminta paranee.
Lisämunuaisen vajaatoiminta	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
Hypofysiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Tyypin 1 diabetes mellitus	Asteen 3 tai 4 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
		insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.
Ihottuma/vaikeat ihon lääkereaktiot (SCAR)	Aste 3 tai epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai varmistunut Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä, meningoencefaliitti ja kasvohalvaus	Asteen 1 tai 2 kasvohalvaus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma häviää täysin. Jos tapahtuma ei häviä täysin Tecentriq-hoidon ollessa keskeytettynä, lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
	Kaikkien vaikeusasteiden myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä ja meningoencefaliitti	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
	tai asteen 3 tai 4 kasvohalvaus	
Myeliitti	Aste 2, 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Haimatulehdus	Asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuden suureneminen (> 2,0x ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 tai minkä tahansa vaikeusasteen toistuva haimatulehdus	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänlihastulehdus		
	Aste 2 tai vaikeampiasteinen	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Munuaistulehdus	Aste 2: (kreatiniinipitoisuus > 1,5–3,0x lähtötilanteen arvo tai > 1,5–3,0x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
		kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (kreatiniinipitoisuus $> 3,0 \times$ lähtötilanteen arvo tai $> 3,0 \times$ ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myosiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito.
	Asteen 4 tai asteen 3 toistuva myosiitti	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänpussin sairaudet	Asteen 1 sydänpussitulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. ²
	Aste 2 tai vaikeampiasteinen	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	Epäilty hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi ¹	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Aste 2 tai aste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutukset vähenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0–1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai toistuva aste 3	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi (paitsi jos kyseessä on hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa pysyvä umpierityssairaus).
Muut haittavaikutukset	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Hidasta injektionopeutta tai tauota injektion anto. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma on korjautunut.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = viitevälin yläraja (upper limit of normal).

Huom.: Toksisuuden vaikeusasteen pitää perustua voimassa olevaan National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) -luokitukseen.

¹ vaikeusasteesta riippumatta

² tee tarkka sydäntutkimus syyn selvittämiseksi, ja hoida asianmukaisesti

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Tecentriq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Laskimoon annettavasta atetsolitsumabista tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostuksesta ei voida antaa suosituksia.

Iäkkäät potilaat

≥ 65 -vuotiaiden potilaiden Tecentriq-annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Aasialaista syntyperää olevat potilaat

Aasialaista syntyperää olevilla potilailla havaittiin IMpower150-tutkimuksessa lisääntyntä hematologista toksisuutta, ja sen vuoksi paklitakselin aloitusannokseksi suositellaan 175 mg/m² kolmen viikon välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasryhmästä voitaisiin tehdä päätelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa. Tecentriq-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) suorituskykyluokka ≥ 2

ECOG-suorituskykyluokan ≥ 2 potilaita ei otettu mukaan uroteelikarsinooman toisen linjan hoitoa, kolmoisnegatiivista rintasyöpää, levinnyttä pienisoluisia keuhkosityöpää eikä hepatosellulaarista karsinoomaa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

On tärkeää tarkistaa valmisteen etiketit ja siten varmistaa, että annetaan oikeaa potilaalle määrättyä lääkemuotoa (laskimoon tai ihon alle).

Tecentriq-injektioneste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, ja sitä saa antaa vain injektiona ihon alle.

Ota Tecentriq-injektioneste ennen antoa jääkaapista ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Tecentriq-injektionesteen käytöstä ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Anna 15 ml Tecentriq-injektionestettä ihon alle reiteen noin 7 minuutin kestoisena injektiona. Ihonalaiseen antoon tarkoitettujen (esim. siipi- eli perhosneulalla varustettujen) infuusiovälineiden käyttöä suositellaan. Letkustoon jäävää jäännöstilavuutta EI SAA antaa potilaalle.

Injektiokohtaa vaihdellaan vain vasemman ja oikean reiden välillä. Uusi injektio pitää antaa vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle aiemmasta kohdasta, eikä sitä saa koskaan antaa alueille, joilla ihossa on punoitusta, mustelma, aristusta tai kovettuma. Muut ihon alle annettavat lääkevalmisteet pitää Tecentriq-injektionesteellä toteutettavan hoito-ohjelman aikana injisoida mieluiten eri kohtiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atetsolitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Useimmat atetsolitsumabihoidon aikana esiintyneet immuunivälitteiset haittavaikutukset korjautuivat, kun atetsolitsumabihoito keskeytettiin ja aloitettiin kortikosteroidi- ja/tai tukihoito. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu. Atetsolitsumabin immuunivälitteisiä haittavaikutuksia voi ilmaantua viimeisen atetsolitsumabiannoksen jälkeen.

Epäiltäessä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on tehtävä perusteelliset tutkimukset syyn varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella atetsolitsumabihoito on keskeytettävä, ja potilaalle on annettava kortikosteroideja. Kun haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot potilaista, joiden immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ei saatu hallintaan systeemisesti käytetyillä kortikosteroideilla, osoittavat, että muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä voidaan harkita.

Atetsolitsumabin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos jokin asteen 3 immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos ilmaantuu jokin asteen 4 immuunivälitteinen haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, jotka ovat hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Havainnoivista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että immuunivälitteisten haittavaikutusten riski voi autoimmuunitautia ennestään sairastavilla potilailla olla lisääntynyt immuuniaktivaation vapauttajahoidon jälkeen verrattuna riskiin potilailla, joilla ei ole ennestään autoimmuunitautia. Lisäksi perussairautena sairastetun autoimmuunitaudin äkillinen paheneminen oli yleistä, mutta valtaosin lievää ja hallittavissa.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja muut kuin immuunivälitteiseen pneumoniittiin viittaavat syyt on suljettava pois.

Asteen 2 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai 4 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla hepatiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja bilirubiinipitoisuuksia pitää seurata ennen atetsolitsumabihoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sekä kliinisen arvion perusteella tarpeen mukaan.

Jos potilaalla, jolla ei ole hepatosellulaarista karsinoomaa, asteen 2 tapahtuma (ALAT tai ASAT $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$ tai veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$) jatkuu pidempään kuin 5–7 päivää, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai asteen 4 tapahtumien (ALAT tai ASAT $> 5,0 \times$ ULN tai veren bilirubiinipitoisuus $> 3 \times$ ULN) ilmaantuessa atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Jos potilaalla, jolla on hepatosellulaarinen karsinoma, ALAT tai ASAT on lähtötilanteessa viitearvojen rajoissa ja suurenee tasolle $> 3 - \leq 10 \times$ ULN tai on lähtötilanteessa > 1 ULN $- \leq 3 \times$ ULN ja suurenee tasolle $> 5 - \leq 10 \times$ ULN tai on lähtötilanteessa > 3 ULN $- \leq 5 \times$ ULN ja suurenee tasolle $> 8 - \leq 10 \times$ ULN yli 5–7 päivän ajaksi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos ALAT tai ASAT suurenee tasolle $> 10 \times$ ULN tai kokonaisbilirubiinipitoisuus suurenee tasolle $> 3 \times$ ULN, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen koliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata koliitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalla on asteen 2 tai 3 ripulia (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) tai koliitti (oireinen). Jos oireet jatkuvat asteen 2 ripulin tai koliitin yhteydessä > 5 päivää tai uusiutuvat, potilaalle on aloitettava hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, hänelle on aloitettava laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, aloitetaan hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 (hengenvaarallisen, kiireellistä hoitoa vaativan) ripulin tai koliitin ilmetessä atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Koliittiin liittyvä mahdollinen komplikaatio maha-suolikanavan perforaatio pitää ottaa huomioon.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hypotyreoosia, hypertyreoosia, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittiä ja tyypin 1 diabetes mellitusta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata umpierityssairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen atetsolitsumabihoitoa sekä säännöllisesti hoidon aikana. Jos potilaalla on kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuuksia ennen hoitoa, potilaalle on harkittava tarkoituksenmukaista hoitoa.

Jos kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuudet ovat oireettomia, potilaalle voidaan antaa atetsolitsumabihoitoa. Jos potilaalla on oireinen hypotyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan kilpirauhashormonin korvaushoito. Pelkkä hypotyreoosi voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman kortikosteroideja. Jos potilaalla on oireinen hypertyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan hoito tyreostaattisella lääkevalmisteella. Kun oireet ovat hallinnassa ja kilpirauhasen toiminta paranee, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa.

Jos potilaalla on oireinen lisämunuaisten vajaatoiminta, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyli prednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen

≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 2 tai asteen 3 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa), ja tarvittaessa pitää aloittaa hormonikorvaushoito. Kun oireet lievenevät, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa. Jos ilmaantuu asteen 4 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Tyypin 1 diabetekseen pitää aloittaa insuliinihoito. Jos potilaalla on asteen ≥ 3 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l), atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.

Immuunivälitteinen meningoencefaliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu meningoencefaliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata meningiitin tai enkefaliitin kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito on minkä tahansa asteen meningiitin tai enkefaliitin yhteydessä lopetettava pysyvästi. Potilaalle pitää aloittaa laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet ovat hävinneet, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla.

Immuunivälitteiset neuropatiat

Atetsolitsumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu myasteenista oireyhtymää/myasthenia gravista tai Guillain–Barrén oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, sekä kasvohalvauksia. Potilasta pitää seurata motorisen ja sensorisen neuropatian oireiden havaitsemiseksi.

Kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa on havaittu myeliittiä (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin myeliittiin viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa asteen myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis tai Guillain–Barrén oireyhtymä, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Systeemisen kortikosteroidihoidon aloittamista (prednisoniannoksina 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavaa hoitoa) pitää harkita.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 1 tai 2 kasvohalvaus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja on harkittava systeemistä kortikosteroidihoitoa (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito). Hoitoa voidaan jatkaa vain, jos tapahtuma häviää täysin. Atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi, jos ilmaantuu asteen 3 tai asteen 4 kasvohalvaus tai muuta neuropatiaa, joka ei häviä täysin atetsolitsumabihoidon ollessa keskeytettyinä.

Jos ilmaantuu asteen 2, 3 tai 4 myeliittiä, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen haimatulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu haimatulehduksia, mukaan lukien suurentuneita seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin akuuttiin haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen ≥ 3 suurentuneita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksia ($> 2 \times \text{ULN}$) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 tai minkä tahansa asteen toistuvan haimatulehduksen yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Atetsolitsumabihoidossa on havaittu sydänlihastulehdusta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Sydänlihastulehdus voi myös olla myosiitin kliininen ilmenemismuoto, ja on hoidettava sen mukaisesti.

Potilailta, joilla on sydänoireita tai sydän- ja keuhko-oireita, pitää tutkia mahdollinen sydänlihastulehdus, jotta varmistetaan asianmukaisten toimenpiteiden aloittaminen varhaisvaiheessa. Jos sydänlihastulehdusta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito viipymättä prednisoniannoksella 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Kun sydänlihastulehdusdiagnoosi on varmistunut, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi asteen ≥ 2 sydänlihastulehduksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu munuaistulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata munuaisten toiminnan muutosten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on asteen 2 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito annoksina 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoitoannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteinen myosiitti

Atetsolitsumabihoidossa on havaittu myosiittia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata myosiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilaita, joilla on mahdollinen myosiitti, pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden varalta.

Jos potilaalle kehittyy myosiitin oireita ja löydöksiä, potilasta on seurattava tarkoin ja hänelle on annettava viipymättä lähete erikoislääkärin tutkimuksiin ja hoitoon. Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 myosiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito). Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , pienennä kortikosteroidiannosta kliinisen tilanteen mukaan. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoitoannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan suun kautta otettavaa prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 4 tai asteen 3 toistuva myosiitti tai jos kortikosteroidiannosta ei voida pienentää ≤ 10 mg prednisonia vuorokaudessa vastaavaan hoitoon 12 viikon kuluessa tapahtuman ilmaantumisesta, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuunivälitteiset vaikeat ihon lääkereaktiot

Atetsolitsumabia saavilla potilailla on raportoitu immuunivälitteisiä vaikeita ihon lääkereaktioita (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Potilaita pitää seurata epäiltyjen vaikeiden ihon lääkereaktioiden havaitsemiseksi ja muut syyt pitää sulkea pois. Jos potilaalla epäillään vaikeaa ihon lääkereaktiota, hänelle on annettava lähete erikoislääkärille diagnoosia ja jatkohoittoa varten.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 3 ihoreaktio, atetsolitsumabihoito pitää hättävaiikutuksen vaikeusasteen perusteella keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito annoksella 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon, atetsolitsumabihoito voidaan jatkaa. Jos ilmenee asteen 4 ihoreaktioita, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi ja potilaalle pitää antaa kortikosteroideja.

Jos potilaalla epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa. Stevens–Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin varmistuessa atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa atetsolitsumabihoitoa potilaalle, jolla on aiemmin ollut vaikea-asteinen tai henkeä uhkaava ihon hättävaiikutus muiden immunitettia stimuloivien syöpälääkkeiden aiemman käytön yhteydessä.

Immuunivälitteiset sydänpussin sairaudet

Atetsolitsumabin käytössä on havaittu sydänpussin sairauksia, mukaan lukien sydänpussitulehdusta, sydänpussin effuusiota ja sydämen tamponaatiota, jotka ovat toisinaan johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänpussin sairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos asteen 1 sydänpussitulehdusta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Jos asteen ≥ 2 sydänpussin sairautta epäillään, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeeminen kortikosteroidihoito viipymättä prednisoniannoksella 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito sekä konsultoida viipymättä kardiologia diagnoosin selvittämiseksi voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti. Kun sydänpussin sairauteen liittyvän tapahtuman diagnoosi on varmistunut, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi asteen ≥ 2 sydänpussin sairauden vuoksi (ks. kohta 4.2).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Atetsolitsumabia saavilla potilailla on raportoitu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on otettava huomioon, jos sytokiinioireyhtymän ilmenemismuoto on epätyypillinen tai se pitkittyy. Potilaita on seurattava hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Jos hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia epäillään, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi, ja potilaalle pitää kirjoittaa lähete erikoislääkärin vastaanotolle jatkodiagnosointia ja -hoitoa varten.

Muut immuunivälitteiset hättävaiikutukset

Atetsolitsumabin vaikutusmekanismin vuoksi voi esiintyä myös muita immuunivälitteisiä hättävaiikutuksia, esimerkiksi ei-infektiivistä virtsarakkotulehdusta.

Arvioi kaikki epäillyt immuunivälitteiset hättävaiikutukset muiden syiden poissulkemiseksi. Potilaita on seurattava immuunivälitteisten hättävaiikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava reaktion vaikeuden perusteella muuttamalla hoitoa ja käyttämällä kortikosteroideja kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Atetsolitsumabin käytön yhteydessä on havaittu infuusioon liittyneitä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, injektionopeutta pitää hidastaa tai injektion antoa tauottaa. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa tarkassa seurannassa. Esilääkitystä antipyreeteillä ja antihistamiinilla voidaan harkita.

Sairauskohtaiset varotoimet

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoituneen ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon

Lääkärin pitää arvioida tarkoin neljästä lääkkeestä (atetsolitsumabi, bevasitsumabi, paklitakseli ja karboplatiini) koostuvan yhdistelmähoidon riskit ennen kuin tällainen hoito aloitetaan (ks. kohta 4.8).

Atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmän käyttö metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon

Atetsolitsumabi- ja nab-paklitakselihoitojen aikana ilmenevä neutropenia ja perifeeriset neuropatiat saattavat korjautua keskeyttämällä nab-paklitakselihoito. Lääkärin on luettava nab-paklitakselin käyttöön liittyvät erityiset varotoimet ja vasta-aiheet sen valmisteyhteenvedosta.

Atetsolitsumabin käyttö aiemmin hoitamattomalla uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, joille sisplatiinihoidon ei katsota sopivan

IMvigor210-tutkimuksen kohortin 1 tutkimuspotilasjoukon sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa ja ennuste olivat yleisesti ottaen verrannolliset klinikan niihin potilaisiin, joille sisplatiinin ei katsottu sopivan, mutta jotka soveltuivat karboplatiinipohjaiseen yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon. Siitä potilaiden osajoukosta, jolle ei sovi mikään solunsalpaajahoito, ei ole riittävästi tietoa, joten näiden potilasryhmien atetsolitsumabihoitossa pitää olla varovainen ja sen pitää perustua mahdollisen riski-hyötytasapainon tarkkaan yksilölliseen arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Kliinisestä IMpower150-pivotaalitutkimuksesta poissuljettiin sellaiset ei-pienisoluisia keuhkosityöpää (NSCLC) sairastaneet potilaat, joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Poissulkukriteeri asetettiin sen jälkeen, kun useissa tapauksissa oli havaittu kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto, joka on bevasitsumabihoitoon tunnettu riskitekijä.

Koska atetsolitsumabin käytöstä näille potilasjoukoille ei ole tietoja, sen käytössä pitää olla varovainen, ja käytön pitää perustua potilaan hyöty-riskitasapainon tarkkaan arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden ei-pienisoluisen keuhkosityöpä on edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää

IMpower150-tutkimuksesta ei ole tietoja hoidon tehosta käytettäessä atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden sairaus on aiemmin edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin kanssa potilaille, joilla on hepatosellulaarinen karsinooma

Tiedot hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on Child-Pugh luokan B maksasairaus ja jotka saavat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa, ovat hyvin suppeita, eikä tällä hetkellä ole tietoja saatavissa hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on Child-Pugh luokan C maksasairaus.

Bevasitsumabihoitoa saavilla potilailla on tavanomaista suurempi verenvuotojen riski, ja vaikeaa maha-suolikanavan verenvuotoa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia, on raportoitu hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa. Hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilta potilailta on seulottava ja sen jälkeen hoidettava ruokatorven suonikohjut kliinisen käytännön mukaan ennen kuin hoito atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmällä aloitetaan. Jos potilaalla on yhdistelmähoidon yhteydessä graduksen 3 tai 4 verenvuotoja, bevasitsumabin käyttö pitää lopettaa pysyvästi. Ks. bevasitsumabin valmisteyhteenveto.

Atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmähoidossa voi esiintyä diabetes mellitusta. Lääkärin pitää seurata veren glukoosipitoisuutta ennen atetsolitsumabin käyttöä yhdistelmänä bevasitsumabin kanssa sekä sen aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Atetsolitsumabi monoterapiana metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon

Ennen monoterapian aloittamista ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon lääkärin on huomioitava, että atetsolitsumabin vaikutus alkaa viiveellä. Atetsolitsumabihoitossa havaittiin 2,5 kuukauden kuluessa satunnaistamisesta enemmän kuolemia kuin solunsalpaajahoidossa. Varhaisvaiheen kuolemiin ei pystytty tunnistamaan mitään spesifistä tekijää (ks. kohta 5.1).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, aiemmin sairastettu pneumoniitti, aktiivisia etäpesäkkeitä aivoissa, ECOG-suorituskyky ≥ 2 (paitsi potilailla, joilla oli platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon soveltumaton pitkälle edennyt ei-pienisoluisen keuhkosityöpä), HIV, hepatiitti B- tai hepatiitti C infektiot (potilailla ei hepatosellulaarista karsinoomaa), merkittävä sydän- ja verisuonitauti tai jos potilaan hematologinen ja pääte-elimen toiminta olivat riittämättömät. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella, 4 viikon kuluessa systeemisiä immunitaettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita; suun kautta otettavia tai laskimoon annettavia antibiootteja tutkimushoidon aloittamista edeltäneiden 2 viikon kuluessa saaneet potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Potilaskortti

Lääkettä määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle Tecentriq-hoidon riskeistä. Potilaalle annetaan potilaskortti, ja potilasta kehoitetaan pitämään sitä aina mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atetsolitsumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Atetsolitsumabi poistuu verenkierrosta kataboloitumalla, joten metabolisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny.

Systeemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä pitää välttää ennen atetsolitsumabihoitoksen aloittamista, koska ne saattavat häiritä atetsolitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan

kuitenkin käyttää atetsolitsumabihoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä atetsolitsumabihoidon aikana ja viisi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja atetsolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Atetsolitsumabilla ei ole tehty kehitystä ja lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PDL1/PD-1-reitin estyminen hiiren tiineysmallissa voi aiheuttaa kehittyvän sikiön immuunivälitteisen hylkimisreaktion, mikä johtaa sikiön kuolemaan (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset osoittavat vaikutusmekanismiin perustuvan mahdollisen riskin, että atetsolitsumabin raskaudenaikaisesta käytöstä voi aiheutua sikiölle haittaa, mukaan lukien keskenmenojen ja kuolleena syntyneisyyden lisääntymistä.

Ihmisen G1-immunoglobuliinien (IgG1) tiedetään läpäisevän istukkaesteen, ja koska atetsolitsumabi on IgG1, atetsolitsumabi voi näin ollen kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön.

Atetsolitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atetsolitsumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö atetsolitsumabi ihmisen rintamaitoon. Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja sitä oletetaan olevan ensimaidossa sekä maidossa myöhemminkin pieninä pitoisuuksina. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tecentriq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mutta 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa atetsolitsumabi vaikutti kuukautiskiertoon altistuksella (AUC), jonka arvioitiin olevan noin kuusinkertainen verrattuna altistukseen (AUC) suositusannoksia saaneilla potilailla. Tällainen vaikutus oli korjautuva (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia miesten lisääntymiselimiin ei todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla on uupumusta, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin oireet häviävät (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Atetsolitsumabimonoterapian turvallisuus perustuu yhdistettyihin tietoihin 5 039 potilaasta, joilla oli eri kasvaintyyppisiä ja jotka saivat atetsolitsumabia laskimoon, sekä 247 potilaasta, jotka sairastivat ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja saivat atetsolitsumabia ihon alle. Yleisimmät haittavaikutukset (> 10 %) olivat uupumus (29,3 %), heikentynyt ruokahalu (20,1 %), ihottuma (19,7 %), pahoinvointi (18,8 %), yskä (18,2 %), ripuli (18,1 %), kuume (17,9 %), hengenahdistus (16,6 %), nivelkipu (16,2 %), kutina

(13,3 %), voimattomuus (13 %), selkäkipu (12,2 %), oksentelu (11,7 %), virtsatieinfektio (11 %) ja päänsärky (10,2 %).

Laskimoon annettavan atetsolitsumabin ja muiden lääkkeiden yhdistelmähoidon turvallisuutta on arvioitu 4 535 potilaalla useissa eri kasvaintyypeissä. Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat anemia (36,8 %), neutropenia (36,6 %), pahoinvointi (35,5 %), uupumus (33,1 %), alopesia (28,1 %), ihottuma (27,8 %), ripuli (27,6 %), trombosytopenia (27,1 %), ummetus (25,8 %), heikentynyt ruokahalu (24,7 %) ja perifeerinen neuropatia (24,4 %).

Tecentriq-injektionesteen turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin laskimoon annettavan lääkemuodon tunnettu turvallisuusprofiili; lisäksi havaittuja haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (Tecentriq-injektionestettä saaneessa haarassa 4,5 % verrattuna 0 %:iin atetsolitsumabia laskimoon saaneessa haarassa).

Atetsolitsumabin käyttö ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoidossa

Atetsolitsumabin turvallisuusprofiili ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavan potilasjoukon adjuvanttihoidossa (IMpower010) oli yleisesti yhdenmukainen monoterapian yhdistetyn kokonaisturvallisuusprofiilin kanssa edennytä sairautta hoidettaessa. Atetsolitsumabin immuunivälitteisten haittavaikutusten ilmaantuvuus IMpower010-tutkimuksessa oli 51,7 % verrattuna 38,4 %:iin edennytä sairautta sairastavassa monoterapiaa saaneessa yhdistetyssä potilasjoukossa. Adjuvanttihoidossa ei tunnistettu uusia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoa koskevassa tutkimuksessa (IMpower150) haittavaikutuksia havaittiin kaikkiaan yleisemmin neljästä lääkkeestä eli atetsolitsumabista, bevasitsumabista, paklitakselista ja karboplatiinista koostuvassa hoidossa verrattuna atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmän käyttöön, mukaan lukien asteen 3 ja 4 tapahtumia (63,6 % versus 57,5 %), asteen 5 tapahtumia (6,1 % versus 2,5 %), atetsolitsumabin osalta erityisesti seurattavia haittavaikutuksia (52,4 % versus 48,0 %) sekä minkä tahansa tutkimushoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia (33,8 % versus 13,3 %). Pahoinvointia, ripulia, suutulehdusta, uupumusta, kuumetta, limakalvotulehdusta, ruokahalun heikkenemistä, painon laskua, hypertensiota ja proteinuriaa raportoitiin yleisemmin (≥ 5 %:n ero) potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Muita kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia, joita havaittiin yleisemmin atetsolitsumabia, bevasitsumabia, paklitakselia ja karboplatiinia saaneessa haarassa, olivat nenäverenvuoto, veriyskä, aivoverisuonitapahtuma, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapahtumat.

Kohdassa 4.4 on lisätietoa vakavista haittavaikutuksista.

Haittavaikutustaulukko

Monoterapiana tai yhdistelmähoidossa annettuun atetsolitsumabiin (laskimoon ja ihon alle) liittyneet haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan mukaisesti taulukossa 3. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyvän käytettäessä pelkästään atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoitoja, voi esiintyä käytettäessä näitä lääkevalmisteita yhdistelmänä, vaikka haittavaikutuksia ei olisikaan raportoitu yhdistelmähoidoista koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Yhteenveto haittavaikutuksista atetsolitsumabia saaneilla potilailla

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Infektiot		
Hyvin yleinen	virtsatieinfektio ^a	keuhkoinfektio ^b
Yleinen		sepsis ^{aj}
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen		anemia, trombosytopenia ^d , neutropenia ^e , leukopenia ^f
Yleinen	trombosytopenia ^d	lymfopenia ^g
Harvinainen	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Immuunijärjestelmä		
Yleinen	infuusioon liittyvä reaktio ^h	infuusioon liittyvä reaktio ^h
Umpieritys		
Hyvin yleinen		hypotyreoosi ⁱ
Yleinen	hypotyreoosi ⁱ , hypertyreoosi ^j	hypertyreoosi ^j
Melko harvinainen	diabetes mellitus ^k , lisämunaisten vajaatoiminta ^l , hypofysiitti ^m	hypofysiitti ^m
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu	heikentynyt ruokahalu
Yleinen	hypokalemia ^{ae} , hyponatremia ^{af} , hyperglykemia	hypokalemia ^{ae} , hyponatremia ^{af} , hypomagnesemia ⁿ
Hermosto		
Hyvin yleinen	päänsärky	perifeerinen neuropatia ^o , päänsärky
Yleinen		pyörtyminen, heitehuimaus
Melko harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä ^p , meningoencefaliitti ^q	
Harvinainen	myasteeninen oireyhtymä ^r , kasvohalvaus, myeliitti	kasvohalvaus
Silmät		
Harvinainen	uveiitti	
Sydän		
Yleinen	sydänpussin sairaudet ^{ao}	
Melko harvinainen		sydänpussin sairaudet ^{ao}
Harvinainen	sydänlihastulehdus ^s	
Verisuonisto		
Hyvin yleinen		hypertensio ^{ai}

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Yleinen	hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä	hengenahdistus, yskä, nasofaryngiitti ^{am}
Yleinen	pneumoniitti ^t , hypoksia ^{ag} , nasofaryngiitti ^{am}	dysfonia
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli ^u	pahoinvointi, oksentelu, ripuli ^u , ummetus
Yleinen	koliitti ^v , vatsakipu, nielemishäiriöt, suunielun kipu ^w , suun kuivuminen	suutulehdus, makuaistin häiriö
Melko harvinainen	haimatulehdus ^x	
Harvinainen	keliakia	keliakia
Maksa ja sappi		
Yleinen	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus, hepatiitti ^y	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleinen	ihottuma ^z , kutina	ihottuma ^z , kutina, alopesia ^{ah}
Yleinen	kuiva iho ^{ap}	
Melko harvinainen	vaikeat ihon lääkkereaktiot ^{ak} , psoriaasi ^{an}	vaikeat ihon lääkkereaktiot ^{ak} , psoriaasi ^{an}
Harvinainen	pemfigoidi	pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	nivelkipu, selkäkipu	nivelkipu, luusto- ja lihaskipu ^{aa} , selkäkipu
Yleinen	luusto- ja lihaskipu ^{aa}	
Melko harvinainen	myosiitti ^{ab}	
Munuaiset ja virtsatiet		
Yleinen	suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^c	proteinuria ^{ac} , suurentunut veren kreatiniinipitoisuus ^c
Melko harvinainen	munuaistulehdus ^{ad}	
Tuntematon	ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^{al}	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	kuume, uupumus, voimattomuus	kuume, uupumus, voimattomuus, raajojen turvotus
Yleinen	influenssan kaltainen sairaus, vilunväreet, injektiokohdan reaktiot ^{ap}	

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Tutkimukset		
Yleinen		suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus
Melko harvinainen	suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	

^a Sisältää virtsatieinfektiota, kystiittiä, pyelonefriittiä, Escherichia-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota, bakteeriperäistä virtsatieinfektiota, munuaisinfektiota, akuuttia pyelonefriittiä, kroonista pyelonefriittiä, pyeliittiä, munuaisabsessia, streptokokin aiheuttamaa virtsatieinfektiota, virtsaputkitulehdusta, sienien aiheuttamaa virtsatieinfektiota, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota koskevat raportit.

^b Sisältää keuhkokuumetta, keuhkoputkitulehdusta, alahengitystieinfektiota, infektiivistä pleuraeffuusiota, trakeobronkiittia, epätyypillistä keuhkokuumetta, keuhkopaisetta, keuhkoahautaudin infektiivistä pahenemista, syöpään liittyvää keuhkokuumetta, pyopneumothoraxia, keuhkopussin infektiota, toimenpiteen jälkeistä keuhkokuumetta koskevat raportit.

^c Sisältää suurentunutta veren kreatiniinipitoisuutta, kohonnutta veren kreatiniinipitoisuutta koskevat raportit.

^d Sisältää trombositopeniaa, verihiutale määrän pienenemistä koskevat raportit.

^e Sisältää neutropeniaa, pienentynyttä neutrofiilimäärää, kuumeista neutropeniaa, neutropeenistä sepsistä, granulosityopeniaa koskevat raportit.

^f Sisältää vähentynyttä veren valkosolun määrää ja leukopeniaa koskevat raportit.

^g Sisältää lymfopeniaa, vähentynyttä lymfosyyttimäärää koskevat raportit.

^h Sisältää infuusioon liittyviä reaktioita, sytokiinioireyhtymää, yliherkkyyttä ja anafylaksiaa koskevat raportit.

ⁱ Sisältää kilpirauhasvasta-ainepositiivisuutta, autoimmuunihypotyreoosia, autoimmuunia kilpirauhas-tulehdusta, pienentynyttä veren tyreotropiinipitoisuutta, suurentunutta veren tyreotropiinipitoisuutta, matalan T3-arvon oireyhtymää, struuma, hypotyreoosia, immuniteettivälitteistä hypotyreoosia, immuunivälitteistä kilpirauhas-tulehdusta, mykseenia, primaaria hypotyreoosia, kilpirauhas-sairautta, pienentynyttä kilpirauhashormonipitoisuutta, poikkeavuuksia kilpirauhasen toimintakokeissa, kilpirauhas-tulehdusta, akuuttia kilpirauhas-tulehdusta, pienentynyttä tyroksiinipitoisuutta, pienentynyttä vapaan tyroksiinin pitoisuutta, suurentunutta vapaan tyroksiinin pitoisuutta, suurentunutta tyroksiinipitoisuutta, pienentynyttä trijodityroniinipitoisuutta, suurentunutta trijodityroniinipitoisuutta, poikkeavaa vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, pienentynyttä vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, suurentunutta vapaan trijodityroniinin pitoisuutta, oireetonta kilpirauhas-tulehdusta koskevat raportit.

^j Sisältää hypertyreoosia, Basedowin tautia, endokriinistä silmäoireyhtymää, eksoftalmusta koskevat raportit.

^k Sisältää diabetes mellitusta, tyypin 1 diabetes mellitusta, diabeettista ketoasidoosia, ketoasidoosia koskevat raportit.

^l Sisältää lisämunaisten vajaatoimintaa, pienentynyttä veren kortikotropiinipitoisuutta, glukokortikoidin puutosta, primaaria lisämunaisten vajaatoimintaa, sekundaarista lisämunaiskuoren vajaatoimintaa koskevat raportit.

^m Sisältää hypofysiittiä, hypopituitarismia, sekundaarista lisämunaiskuoren vajaatoimintaa, lämmönsäätelyhäiriötä koskevat raportit.

ⁿ Sisältää hypomagnesemiaa, pienentynyttä veren magnesiumipitoisuutta koskevat raportit.

^o Sisältää perifeeristä neuropatiaa, autoimmuunineuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa, polyneuropatiaa, vyöruusua, perifeeristä motorista neuropatiaa, neuralgia amyotrofiaa, perifeeristä sensomotorista neuropatiaa, toksista neuropatiaa, aksonaalista neuropatiaa, lanne-ristipunoksen neuropatiaa, neuropaattista nivelsairautta, ääreishermon infektiota, hermotulehdusta, immuunivälitteistä neuropatiaa koskevat raportit.

^p Sisältää Guillain–Barrén oireyhtymää, nousevaa velttohalvausta ja demyelinoivaa polyneuropatiaa koskevat raportit.

^q Sisältää enkefaliittia, autoimmuunienkefaliittia, meningiittiä, aseptista meningiittiä, valonarkuutta koskevat raportit.

^r Sisältää myasthenia gravista koskevat raportit.

^s Sisältää sydänlihastulehdusta, autoimmuuniperäistä sydänlihastulehdusta ja immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta koskevat raportit.

^t Sisältää pneumoniittia, keuhkoinfiltraatiota, bronkioliittia, immuunivälitteistä keuhkosairautta, immuunivälitteistä pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, alveoliittia, keuhkon samentumaa, keuhkofibroosia, keuhkotoksisuutta, sädepneumoniittia koskevat raportit.

^u Sisältää ripulia, ulosteen pakkokarkailua, suurta ulostustiheyttä, maha-suolikanavan hypermotiliteettia koskevat raportit.

^v Sisältää koliittia, autoimmuunikoliittia, iskeemistä koliittia, mikroskooppista koliittia, haavaista koliittia, diversiokoliittia, eosinofiilistä koliittia, immuunivälitteistä enterokoliittia koskevat raportit.

^w Sisältää suunielun kipua, suunielun epämiellyttäviä tunteita, kurkun ärsytystä koskevat raportit.

^x Sisältää autoimmuunia haimatulehdusta, haimatulehdusta, akuuttia haimatulehdusta, suurentunutta lipaasipitoisuutta, suurentunutta amylaasipitoisuutta koskevat raportit.

^y Sisältää askitesta, autoimmuunihepatiittia, maksasolujen hajoamista, hepatiittia, akuuttia hepatiittia, toksista hepatiittia, maksatoksisuutta, immuunivälitteistä hepatiittia, maksan toimintahäiriöitä, lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, maksan vajaatoimintaa, rasvamaksaa, maksaleesioita, maksavauriota, ruokatorven suonikohjujen verenvuotoa, ruokatorven suonikohjuja, spontaania bakteeriperitoniittia koskevat raportit.

^z Sisältää aknea, rakkuloita, dermatiittia, aknetyypistä dermatiittia, allergista dermatiittia, lääkeaineihottumaa, ekseemaa, infektoekseemaa, eryteemaa, silmäluomien punoitusta, silmäluomien ihottumaa, toistopunoittumaa, follikuliittia, furunkkelia, käsien dermatiittia, immuunivälitteistä dermatiittia, huulten rakkuloita, suun verirakkuloita, käsi-jalkaoireyhtymää, pemfigoidia, ihottumaa, erytematoottista ihottumaa, makulaarista ihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa, tuhkarokkomaista ihottumaa, papulaarista ihottumaa, papuloskvamoottista ihottumaa, kutisevaa ihottumaa, pustulaarista ihottumaa, vesikulaarista ihottumaa, kivespussin dermatiittia, seborrooista dermatiittia, ihon hilseilyä, ihotoksisuutta, ihon haavaumia, suoni yhteyteen liittyvää ihottumaa koskevat raportit.

^{aa} Sisältää luusto- ja lihaskipua, lihassärkyä, luukipua koskevat raportit.

^{ab} Sisältää myosiittia, raskomyolyysejä, polymyalgia rheumaticaa, dermatomyosiittia, lihaksen märkäpesäkettä, myoglobiuriaa, myopatiaa, polymyosiittia koskevat raportit.

^{ac} Sisältää proteinuriaa, proteiinin esiintymistä virtsassa, hemoglobiuriaa, virtsan poikkeavuuksia, nefroottista oireyhtymää ja albuminuriaa koskevat raportit.

^{ad} Sisältää nefriittia, autoimmuuniperäistä nefriittia, Henoch-Schönleinin purppuranefriittia, paraneoplastista glomerulonefriittia, tubulointerstiaalista nefriittia koskevat raportit.

^{ae} Sisältää hypokalemiaa, pienentynyttä veren kaliumpitoisuutta koskevat raportit.

^{af} Sisältää hyponatemiaa, pienentynyttä veren natriumpitoisuutta koskevat raportit.

^{ag} Sisältää hypoksiaa, pienentynyttä happisaturaatiota, pienentynyttä pO₂-arvoa koskevat raportit.

^{ah} Sisältää alopesiaa, madaroosia, pälvikaljuutta, täyskaljuutta, hypotrikoosia koskevat raportit.

^{ai} Sisältää hypertensiota, verenpaineen nousua, hypertensiivistä kriisiä, systolisen verenpaineen nousua, diastolista hypertensiota, riittämättömässä hoitotasapainossa olevaa verenpainetta, hypertensiivistä retinopatiaa, hypertensiivistä nefropatiaa, essentiaalista hypertensiota, ortostaattista hypertensiota koskevat raportit.

^{aj} Sisältää sepsistä, septistä sokkia, urosepsistä, neutropeenistä sepsistä, keuhkosepsistä, bakteerisepsistä, klebsiellasepsistä, vatsan alueen sepsistä, kandidasepsistä, eschericiasepsistä, pseudomonassepsistä, stafylokokkisepsistä koskevat raportit.

^{ak} Sisältää rakkulaista dermatiittia, kesivää ihottumaa, erythema multiformea, eksfoliativista dermatiittia, yleistynyttä eksfoliativista dermatiittia, toksista ihottumaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista reaktiota (DRESS), toksista epidermaalista nekrolyysiä, ihon vaskuliittia koskevat raportit.

^{al} Sisältää ei-infektiivistä virtsarakkotulehdusta ja immuunivälitteistä virtsarakkotulehdusta koskevat raportit.

^{am} Sisältää nasofaryngiittia, nenän tukkoisuutta ja rinorreaa koskevat raportit.

^{an} Sisältää psoriaasia, psoriaasin kaltaista dermatiittia koskevat raportit.

^{ao} Sisältää sydänpussitulehdusta, sydänpussin effuusiota, sydämen tamponaatiota ja kurovaa sydänpussitulehdusta koskevat raportit.

^{ap} Raportoitu yhdistetyn tietoaaineiston ulkopuolisessa tutkimuksessa (liittyy antoon ihon alle). Esiintymistiheys perustuu Tecentriq-injektionesteelle altistumiseen IMscin001- ja IMscin002-tutkimuksessa ja käsittää injeksiokohdan reaktioita, injeksiokohdan kipua, injeksiokohdan punoitusta ja injeksiokohdan ihottumaa koskevat raportit.

^{aq} Sisältää kuivaa ihoa ja kseroosia koskevat raportit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat atetsolitsumabimonoterapian merkitseviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Atetsolitsumabiyhdistelmähoidon merkitsevien haittavaikutusten yksityiskohdat esitetään, jos havaittiin kliinisesti oleellisia eroja atetsolitsumabimonoterapiaan verrattuna. Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet ovat kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 3,0 %:lla (151/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Näistä potilaista kolmella oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 29,8 kuukauteen). Pneumoniitin keston mediaani oli 1,7 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 27,8+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Pneumoniitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 41 (0,8 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut pneumoniitti todettiin 1,8 %:lla (92/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen hepatiitti

Hepatiittia esiintyi 1,7 %:lla (88/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Kolmella potilaalla 88:sta hepatiitti johti kuolemaan. Ajan mediaani hepatiitin ilmaantumiseen oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 26,3 kuukauteen). Hepatiitin keston mediaani oli 1 kuukausi (vaihteluväli 0 päivästä 52,1+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Hepatiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 46 (0,9 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut hepatiitti todettiin 2,6 %:lla (130/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen koliitti

Koliittia esiintyi 1,2 %:lla (62/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani koliitin ilmaantumiseen oli 4,5 kuukautta (vaihteluväli 15 päivästä 36,4 kuukauteen). Koliitin keston mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 50,2+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Koliitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 24 (0,5 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut koliitti todettiin 0,6 %:lla (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Kilpirauhashäiriöt

Hypotyreoosia esiintyi 8,5 %:lla (427/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 38,5 kuukauteen). Hypotyreoosia esiintyi 17,4 %:lla (86/495) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa adjuvanttihoitona ei-pienisoluisen keuhkosityöpään. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 4,0 kuukautta (vaihteluväli 22 päivästä 11,8 kuukauteen).

Hypertyreoosia esiintyi 2,4 %:lla (121/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 24,3 kuukauteen). Hypertyreoosia esiintyi 6,5 %:lla (32/495) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa adjuvanttihoitona ei-pienisoluisen keuhkosityöpään. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 9,9 kuukauteen).

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Lisämunuaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,5 %:lla (25/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani lisämunuaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 6,2 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 21,4 kuukauteen). Lisämunuaisten vajaatoiminta johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen viidellä potilaalla (0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut lisämunuaisten vajaatoiminta todettiin 0,4 %:lla (20/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Hypofysiitti

Hypofysiittiä esiintyi 0,2 %:lla (9/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 5,3 kuukautta (vaihteluväli 21 päivästä 13,7 kuukauteen). Kuusi (0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroideja, ja atetsolitsumabihoito lopetettiin yhdellä (< 0,1 %) potilaalla.

Hypofysiittiä esiintyi 1,4 %:lla (15/1 093) atetsolitsumabia yhdistelmänä paklitakselin kanssa ja sen jälkeen atetsolitsumabia, tiheästi annettuja doksorubisiini- tai epirubisiiniannoksia ja syklofosfamidia saaneista potilaista. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli 2,4–10,7 kuukautta). Yksitoista (1,0 %) potilasta tarvitsi kortikosteroideja. Atetsolitsumabihoito lopetettiin seitsemällä (0,6 %) potilaalla.

Hypofysiittiä esiintyi 0,8 %:lla (3/393) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 7,7 kuukautta (vaihteluväli 5,0–8,8 kuukautta). Kaksi potilasta tarvitsi kortikosteroideja.

Hypofysiittiä esiintyi 0,4 %:lla (2/473) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä nab-paklitaxelin ja karboplatiinin kanssa. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 5,2 kuukautta (vaihteluväli: 5,1–5,3 kuukautta). Kumpikin potilas tarvitsi kortikosteroideja.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kehittyi 0,6 %:lle (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani diabeteksen kehittymiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 29,0 kuukauteen). Diabetes mellitus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen < 0,1 %:lla (3/5 039) potilaista. Neljä (< 0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Diabetes mellitus kehittyi 2,0 %:lle (10/493) heptosellulaarista karsinoomaa sairastavista potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin kanssa. Ajan mediaani diabetes mellituksen kehittymiseen oli 4,4 kuukautta (vaihteluväli: 1,2 kuukautta – 8,3 kuukautta). Yksikään diabetes mellitus tapahtuma ei johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Immuunivälitteinen meningoencefaliitti

Meningoencefaliitti ilmentui 0,4 %:lle (22/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani meningoencefaliitin ilmaantumiseen oli 15 päivää (vaihteluväli 0 päivästä 12,5 kuukauteen). Meningoencefaliitin keston mediaani oli 24 päivää (vaihteluväli 6 päivästä 14,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa).

Kortikosteroidihoitoa vaatinut meningoencefaliitti todettiin 0,2 %:lla (12/5 039) atetsolitsumabia saaneista potilaista, ja kahdeksan potilasta (0,2 %) lopetti atetsolitsumabihoidon.

Immuunivälitteiset neuropatiat

Guillain–Barrén oireyhtymä ja demyelinoiva polyneuropatia

Guillain–Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa kehittyi 0,1 %:lle (6/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden tapahtumien kehittymiseen oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 8,1 kuukauteen). Keston mediaani oli 8,0 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 24,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Guillain–Barrén oireyhtymä johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut Guillain–Barrén oireyhtymä todettiin < 0,1 %:lla (3/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen kasvohalvaus

Kasvohalvaus ilmentui < 0,1 %:lle (1/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika kasvohalvauksen ilmaantumiseen oli 29 päivää. Kesto oli 1,1 kuukautta. Tapahtuma ei vaatinut kortikosteroidihoitoa eikä se johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Immuunivälitteinen myeliitti

Myeliitti ilmentui < 0,1 %:lle (1/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika myeliitin ilmaantumiseen oli 3 päivää. Tapahtuma vaati kortikosteroidihoitoa, mutta ei johtanut atetsolitsumabihoidon lopettamiseen.

Myasteeninen oireyhtymä

Myasthenia gravis ilmentui < 0,1 %:lle (2/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista (mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus). Aika (mediaani) myasthenia gravisin ilmaantumiseen oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 1,2 kuukautta – 4 kuukautta).

Immuunivälitteinen haimatulehdus

Haimatulehdus, mukaan lukien suurentuneita amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, ilmaantui 0,8 %:lle (40/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden ilmaantumiseen oli 5 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 24,8 kuukauteen). Niiden keston mediaani oli 24 päivää (vaihteluväli 3 päivästä 40,4+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Haimatulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut haimatulehdus todettiin 0,2 %:lla (8/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

Sydänlihastulehdusta esiintyi < 0,1 %:lla (5/5 039) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabimonoterapiaa. Näistä viidestä potilaasta yhdellä potilaalla ilmeni ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoitossa kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani sydänlihastulehduksen ilmaantumiseen oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 1,5 kuukaudesta 4,9 kuukauteen). Sen keston mediaani oli 14 päivää (vaihteluväli 12 päivästä 2,8 kuukauteen). Sydänlihastulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Kolme (< 0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Munuaistulehdusta esiintyi 0,2 %:lla (11/5 039) atetsolitsumabia saaneista potilaista. Ajan mediaani munuaistulehduksen ilmenemiseen oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 17,5 kuukauteen). Munuaistulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen viidellä potilaalla ($\leq$ 0,1 %). Viisi (0,1 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteinen myosiitti

Myosiittia esiintyi 0,6 %:lla (32/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani myosiitin ilmenemiseen oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 12 päivästä 11,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 3,2 kuukautta (vaihteluväli 9 päivästä 51,1+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Myosiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kuudella (0,1 %) potilaalla. Kymmenen (0,2 %) potilasta tarvitsi kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteiset vaikeat ihon lääkereaktiot

Vaikeita ihon lääkereaktioita (SCAR) ilmaantui 0,6 %:lle (30/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. 30 potilaasta yhdellä oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani niiden ilmaantumiseen oli 4,8 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 15,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 2,4 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 37,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Vaikeat ihon lääkereaktiot johtivat atetsolitsumabihoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Systemistä kortikosteroidihoitoa vaativia vaikeita ihon lääkereaktioita ilmaantui 0,2 %:lle (9/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immuunivälitteiset sydänpussin sairaudet

Sydänpussin sairauksia ilmaantui 1 %:lle (49/5 039) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani niiden ilmaantumiseen oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 6 päivästä 17,5 kuukauteen). Keston mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli 0 päivästä 51,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Sydänpussin sairaudet johtivat Tecentriq-hoidon lopettamiseen kolmella (< 0,1 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaativia sydänpussin sairauksia ilmaantui 0,2 %:lle (7/5 039) potilaista.

Immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjien luokkavaikutukset

Muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä annetun hoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmaantua myös atetsolitsumabihoidon aikana: haiman eksokriininen vajaatoiminta.

Immunogeenisuus

Ihon alle annettava lääkemuoto

IMscin001-tutkimuksessa hoidon aikaisten atetsolitsumabin vasta-aineiden ilmaantuvuus ihon alle annettavaa ja laskimoon annettavaa Tecentriq-valmistetta saaneilla potilailla oli 2,8 kuukauden (mediaani) hoidon jälkeen verrannollinen (ihon alle annettavaa lääkemuotoa saaneilla 19,5 % [43/221] ja laskimoon annettavaa lääkemuotoa saaneilla 13,9 % [15/108]). Hoidon aikaisten rHuPH20:n vasta-aineiden ilmaantuvuus ihon alle annettavaa Tecentriq-valmistetta saaneilla potilailla oli 5,4 % (12/224). Tecentriq-injektionesteellä annetun hoidon jälkeisen rHuPH20:n vasta-aineiden kehittymisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Laskimoon annettava lääkemuoto

Useissa vaiheen II ja III tutkimuksissa 13,1–54,1 %:lle potilaista kehittyi hoidon aikaisia atetsolitsumabin vasta-aineita. Potilailla, joille hoidon aikaisia atetsolitsumabin vasta-aineita kehittyi, oli yleensä lähtötilanteessa heikompi terveys ja sairauteen liittyi ennustetta heikentäviä ominaisuuksia. Tällainen terveyteen ja sairauden ominaisuuksiin liittyvä epätasapaino lähtötilanteessa voi sekoittaa farmakokineettisten, tehon ja turvallisuuden analyysien tulkintaa. Terveystta ja sairauden ominaisuuksia lähtötilanteessa koskevan epätasapainon korjaamiseksi tehtiin eksploratiivisia analyyseja, jotta voitiin arvioida atetsolitsumabin vasta-aineiden vaikutusta tehoon. Nämä analyysit eivät sulkenet pois tehoon liittyvien hyötyjen mahdollista vähenemistä potilailla, joille atetsolitsumabin vasta-aineita kehittyi, verrattuna potilaisiin, joille atetsolitsumabin vasta-aineita ei kehittynyt. Atetsolitsumabin vasta-aineiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 3–5 viikkoa.

Atetsolitsumabimonoterapiahoitoa (N = 3 460) ja yhdistelmähoitoja (N = 2 285) saaneiden potilaiden yhdistetyistä tietoaineistoista havaittiin vertailtaessa potilaita, joilla oli todettu atetsolitsumabin vasta-aineita (vasta-ainestatus positiivinen) ja joilla ei ollut todettu atetsolitsumabin vasta-aineita (vasta-ainestatus negatiivinen), että haittatapahtumien esiintyvyys oli seuraava: monoterapiassa asteen 3–4 haittatapahtumia 46,2 % vs. 39,4 %, vakavia haittatapahtumia 39,6 % vs. 33,3 %, hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia 8,5 % vs. 7,8 %, ja yhdistelmähoidossa asteen 3–4 haittatapahtumia 63,9 % vs. 60,9 %, vakavia haittatapahtumia 43,9 % vs. 35,6 %, hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia 22,8 % vs. 18,4 %. Saatavissa olevien tietojen perusteella ei kuitenkaan voida tehdä varmoja päätelmiä haittavaikutusten mahdollisesta esiintyvyydestä.

Pediatriset potilaat

Atetsolitsumabin turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 69 pediatrista (< 18-vuotiaasta) potilasta, ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja ja turvallisuusprofiili oli verrannollinen aikuisiin nähden.

Iäkkäät

Atetsolitsumabia monoterapiana saavien < 65-vuotiaiden, 65–74-vuotiaiden ja 75–84-vuotiaiden potilaiden välillä ei yleisesti havaittu turvallisuutta koskevia eroja. Tiedot ≥ 85-vuotiaista potilaista ovat liian suppeita merkityksellisten päätelmien tekemiseksi tästä potilasjoukosta.

IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi suurentunut haittavaikutusten kehittymisen riski niillä potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Tutkimuksista IMpower150, IMpower133, IMpower110 ja IMscin001 saadut tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista olivat liian suppeita päätelmien tekemiseksi. IPSOS-tutkimuksessa platinaa sisältävään ensilinjan hoitoon soveltumattomilla ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ensilinjan atetsolitsumabimonoterapian turvallisuusprofiilissa ei yleisesti ollut eroja eri ikäisten potilasalaryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Atetsolitsumabiyliannoksesta ei ole tietoa.

Yliannoksen saanutta potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, PD-1/PDL-1 (ohjelmoitu solukuolemaproteiini 1/kuolemaligandi 1) estäjät. ATC-koodi: L01FF05.

Tecentriq-injektioneste sisältää vaikuttavana aineena atetsolitsumabia, johon lääkevalmisteen terapeuttinen vaikutus perustuu. Valmiste sisältää lisäksi rekombinanttia ihmisen hyaluronidaasia (rHuPH20), joka on entsyymi ja joka lisää ihonalaisessa annossa valmisteen muiden aineiden dispersiota ja imeytymistä.

Vaikutusmekanismi

PD-L1 (programmed death-ligand 1) saattaa ilmentyä kasvainsolujen ja/tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen pinnalla. Kasvaimen mikroympäristössä se voi osaltaan estää immuunivastetta kasvainta vastaan. PD-L1:n sitoutuminen T-solujen ja antigeeniä esittelevien solujen pinnalla oleviin PD-1- ja B7.1-reseptoreihin hillitsee sytotoksisten T-solujen aktiivisuutta, T-solujen proliferaatiota ja sytokiinituotantoa.

Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu G1-immunoglobuliinin (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suoraan PD-L1:een ja aiheuttaa PD-1- ja B7.1-reseptorien kaksoiseston, jolloin PD-L1/PD-1-välitteinen immuunivasteen esto vapautuu. Tällöin myös kasvaimen kasvua estävä immuunivaste aktivoituu uudelleen indusoimatta solujen vasta-aineriippuvaista sytotoksisuutta. Atetsolitsumabi säästää PD-L2:n ja PD-1:n välisen vuorovaikutuksen eikä PD-L2/PD-1-välitteinen estosignaalointi siten esty.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uroteelikarsinooma

Laskimoon annettava lääkemuoto

IMvigor211 (GO29294): Satunnaistettu tutkimus paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (IMvigor211) arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta solunsalpaajahoitoon verrattuna (tutkijan valinnan mukaan vinfluniini, dosetakseli tai paklitakseli) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma, joka eteni platinaa sisältäneen hoidon aikana tai jälkeen. Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroidiriippuvaisia aivometastaaseja, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, 4 viikon kuluessa systeemisiä immuniteettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa ennen tutkimukseen tuloa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita. Kasvain arvioitiin ensimmäisten 54 viikon aikana 9 viikon välein ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa, ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysihin.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 931 potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoitoa. Satunnaistaminen ositettiin solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa ($< 5\%$ vs. $\geq 5\%$), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella. Ennustetta koskevia riskitekijöitä olivat aika aiemmasta solunsalpaajahoidosta < 3 kuukautta, ECOG-suorituskykyluokka > 0 ja hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l (< 10 g/dl).

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Atetsolitsumabiannosta ei saanut pienentää. Potilaat saivat hoitoa, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Vinfluniinia annettiin 320 mg/m^2 infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Paklitakselia annettiin 175 mg/m^2 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Dosetakselia annettiin 75 mg/m^2 infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikkien hoitoa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli atetsolitsumabihaarassa 2,8 kuukautta, vinfluniini- ja paklitakselihaaroissa 2,1 kuukautta ja dosetakselihaarassa 1,6 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 31–88), ja 77,1 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (72,1 %). Solunsalpaajahaarassa 53,9 % potilaista sai vinfluniinia, 71,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi huonon ennusteen riskitekijä ja 28,8 %:lla oli lähtötilanteessa maksametastaaseja. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45,6 %) tai 1 (54,4 %). Potilaista 71,1 %:lla kasvaimen ensisijainen sijaintikohta oli virtsarakko, ja 25,4 %:lla potilaista oli ylempien virtsateiden uroteelikarsinooma. Potilaista 24,2 % oli saanut aiemmin ainoastaan platinaa sisältänyttä adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa, ja sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa.

Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen tehon päätetapahtuma on kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Tutkijan RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriteerien perusteella arvioimat toissijaiset tehon päätetapahtumat ovat kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) ja vasteen kesto (duration of response, DOR). Kokonaiselossaolon vertailu hoitohaaran ja kontrollihaaran välillä IC2/3-, IC1/2/3- ja hoitoaikaan mukaisessa (Intention-to-treat eli PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat)

potilasjoukossa testattiin hierarkkisesti määritellyllä sekvenssimenetelmällä, joka perustuu osoitettuun log-rank-testiin kaksitahoisen testauksen 5 %:n merkitsevyystasolla seuraavasti: 1. vaihe IC2/3-potilasjoukko, 2. vaihe IC1/2/3-potilasjoukko, 3. vaihe PD-L1-statusuhteen valikoimattomat potilaat. Kunkin 2. ja 3. vaiheen kokonaiselossaolon tilastollinen merkitsevyys testattiin varsinaisesti vain, jos edellisen vaiheen tulos oli tilastollisesti merkitsevä.

Seurantavaiheen elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17 kuukautta. Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen analyysi ei saavuttanut kokonaiselossaoloa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa. Atetsolitsumabista ei osoitettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä elossaolon suhteen verrattuna solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneisiin paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaviin potilaisiin. Ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaisesti IC2/3-potilasjoukko testattiin ensimmäisenä, ja kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,87 (95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,21; elossaolon mediaani atetsolitsumabihoitossa 11,1 kuukautta vs. solunsalpaajahoidossa 10,6 kuukautta). Osoitetun log-rank-testin p-arvo oli 0,41 eikä tämän potilasjoukon tuloksia siten katsottu tilastollisesti merkitseviksi. Näin ollen IC1/2/3-potilasjoukon tai PD-L1-statusuhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon tilastollista merkitsevyyttä ei voitu testata, ja näiden analyysien tulokset katsottiin eksploratiivisiksi. Yhteenveto PD-L1-statusuhteen valikoimattomien potilaiden keskeisistä tuloksista esitetään taulukossa 4. PD-L1-statusuhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 1.

ITT-potilasjoukon elossaolon analyysi päivitettiin eksploratiivisesti, kun elossaolon seuranta-ajan keston mediaani oli 34 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani oli atetsolitsumabihoitossa 8,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,8; 9,6) ja solunsalpaajahoitoa haassa 8,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,2, 8,6), ja riskisuhde oli 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,71; 0,94). ITT-potilasjoukossa todettiin yhdenmukaisesti 12 kuukauden kokonaiselossaololukujen primaarianalyysissä havaitun kehityssuunnan kanssa, että 24 kuukauden ja 30 kuukauden kokonaiselossaololuvut olivat atetsolitsumabihoitossa numeerisesti suuremmat kuin solunsalpaajahoitoa haassa. Elosa olevien potilaiden prosenttiosuus 24 kuukauden hoidon jälkeen (KM-estimaatti) oli solunsalpaajahoitoa haassa 12,7 % ja atetsolitsumabihoitoa haassa 22,5 % ja 30 kuukauden hoidon jälkeen (KM-estimaatti) solunsalpaajahoitoa haassa 9,8 % ja atetsolitsumabihoitoa haassa 18,1 %.

Taulukko 4. Yhteenvedo hoidon tehosta PD-L1-statusu suhteen valikoimattomilla potilailla tutkimuksessa IMvigor211

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 467)	Solunsalpaajahoito (n = 464)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaolo*</i>		
Kuolemien lkm (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	8,6	8,0
95 %:n luottamusväli	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Ositettu [†] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,73, 0,99)	
12 kuukauden kokonaiselossaolo (%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Toissijaiset ja eksploratiiviset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	2,1	4,0
95 %:n luottamusväli	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	1,10 (0,95, 1,26)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteisuus (RECIST v1.1)</i>	n = 462	n = 461
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Tutkijan arvioima vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>	n = 62	n = 62
Mediaani kuukausina***	21,7	7,4
95 %:n luottamusväli	13,0, 21,7	6,1, 10,3

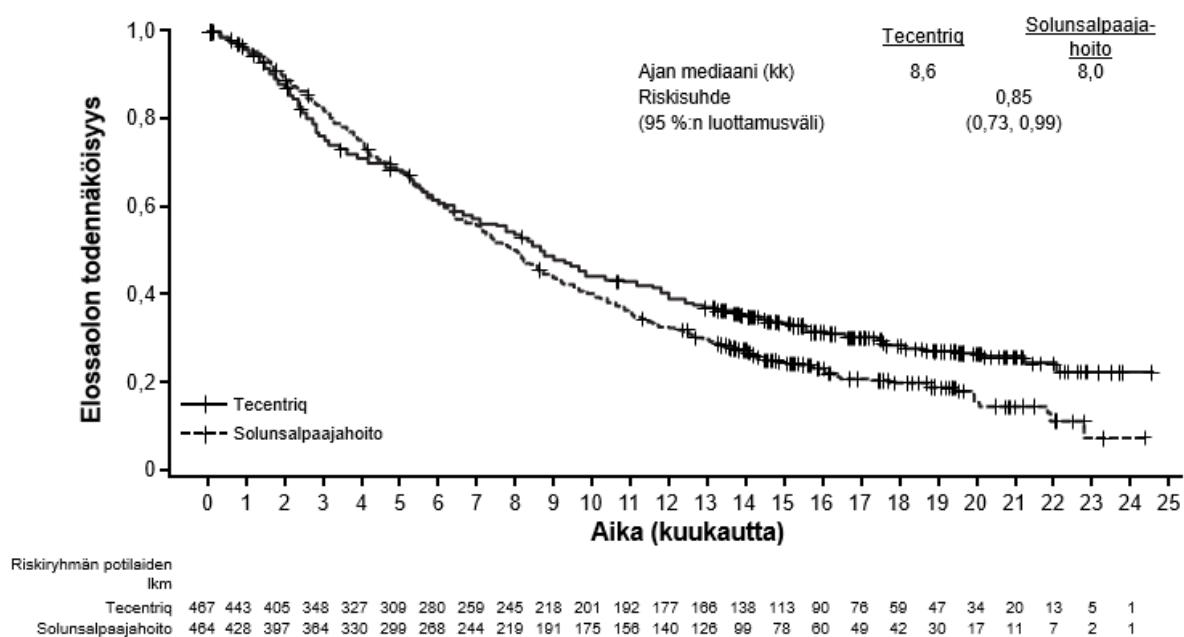
* PD-L1-statusu suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon analyysi tehtiin ositetun log-rank-testin perusteella, ja tulos esitetään vain deskriptiivisessä tarkoituksessa (p = 0,0378); ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan, PD-L1-statusu suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaololuvun analyysin p-arvoa ei voida katsoa tilastollisesti merkitseväksi.

† Ositettu solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella.

** Perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin

*** Vaste säilyi edelleen 63 %:lla atetsolitsumabihaarassa vasteen saaneista ja 21 %:lla solunsalpaajahoitohaarassa vasteen saaneista.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Yhden hoitohaaran tutkimus aiemmin hoitamattomaa uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joille sisplatiinihoito ei sovi, sekä solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneilla uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla

Vaiheen II kansainvälisessä, kahden kohortin, yhden hoitoryhmän kliinisessä monikeskustutkimuksessa IMvigor210 oli mukana potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa (jota kutsutaan myös virtsarakon välimuotoisen epiteelin [uroteelin] karsinoomaksi).

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 438 potilasta, ja heistä muodostettiin kaksi potilaskohorttia. Kohortissa 1 oli aiemmin hoitamattomia potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa ja joille sisplatiinipohjainen solunsalpaajahoito ei sopinut tai he olivat liian huonokuntoisia tällaiseen hoitoon tai joiden sairaus oli edennyt aikaisintaan 12 kuukauden jälkeen siitä, kun platinaa sisältänyt neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoito oli päättynyt. Kohortissa 2 oli potilaita, jotka olivat saaneet paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon vähintään yhden platinapohjaisen solunsalpaajahoito-ohjelman tai joiden sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältäneestä neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoidosta.

Kohortissa 1 oli 119 potilasta, ja he saivat 1 200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes tauti eteni. Iän mediaani oli 73 vuotta. Useimmat potilaat olivat miehiä (81 %), ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (91 %).

Kohortissa 1 oli 45 potilasta (38 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0, 50 potilasta (42 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 1, ja 24 potilasta (20 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 2, 35 potilasta (29 %), joilla ei ollut Bajorin-riskitekijöitä (ECOG-suorituskykyluokka ≥ 2 ja viskeraalinen metastaasi), 66 potilasta (56 %), joilla oli yksi Bajorin-riskitekijä, ja 18 potilasta (15 %), joilla oli kaksi Bajorin-riskitekijää, 84 potilasta (71 %), joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 60 ml/min), ja 25 potilasta (21 %), joilla oli etäpesäke maksassa.

Kohortin 1 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli varmistettu kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), jonka riippumaton arviointilautakunta (independent review facility, IRF) oli arvioinut RECIST v1.1 -kriteerien perusteella.

Primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Hoidon kestoajan mediaani oli 15,0 viikkoa, ja PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden elossaolon seurannan mediaani oli 8,5 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli kliinisesti oleellinen, mutta kun sitä verrataan ennalta määritetyn historiallisen verrokkiryhmän kokonaisvasteosuuteen 10 %, ei ensisijaisen päätetapahtuman osalta saavutettu tilastollista merkitsevyyttä. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 21,9 % (95 %:n luottamusväli: 9,3, 40,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 5 %, 18,8 % (95 %:n luottamusväli: 10,9, 29,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 1 %, ja 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 12,7, 27,6) PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei saavutettu missään PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Kokonaiselossaoloaika koskevat tiedot eivät olleet valmiit, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli esiintynyt tapahtumia, oli noin 40 %. Potilaiden kaikkien alaryhmien (kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 5 % ja ≥ 1 %) ja PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 10,6 kuukautta.

Päivitetty analyysi tehtiin, kun kohortin 1 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta. Yhteenveto esitetään taulukossa 5. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statusuuden suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä.

Taulukko 5. Päivitetty yhteenveto hoidon tehosta (IMvigor210, kohortti 1)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 5 % kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa	PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 1 % kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa	PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat
Kokonaisvasteisuus (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Vasteen saaneiden lkm (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 %:n luottamusväli	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 %:n luottamusväli	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
Objektiivisen vasteen kesto (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
Taudin etenemättömyysaika (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
Kokonaiselossaolo	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1 vuoden kokonaiselossaoloaika (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimeen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteisuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Kohortin 1 loppuanalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 96,4 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$ (käyttöaiheen mukaiset potilaat), oli 12,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,0, 49,8).

Kohortissa 2 tehon muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien (mRECIST) mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus. 310 potilasta sai 1200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu. Kohortin 2 primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset päätetapahtumat kaikissa kohortin 2 alaryhmissä, mikä osoitti tilastollisesti merkitsevän kokonaisvasteosuuden riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella verrattuna ennalta määriteltyyn historiallisen vertailuryhmän 10 %:n kokonaisvasteosuuteen.

Analyysi tehtiin myös, kun kohortin 2 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 21,1 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 28,0 % (95 %:n luottamusväli: 19,5, 37,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 14,2, 25,4), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, ja 15,8 % (95 %:n luottamusväli: 11,9, 20,4) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Tutkijan mRECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus oli 29,0 % (95 %:n luottamusväli: 20,4, 38,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, 23,7 % (95 %:n luottamusväli: 18,1, 30,1), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, ja 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 15,4, 24,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti, että täydellisen vasteen saaneiden osuus PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden joukossa oli 6,1 % (95 %:n luottamusväli: 3,7, 9,4). Kohortissa 2 ei saavutettu vasteen keston mediaania missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä, mutta se saavutettiin potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymisen taso oli $< 1\%$ (13,3 kuukautta; 95 %:n luottamusväli: 4,2, NE). PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä 12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus oli 37 %.

Kohortin 2 loppuanalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 46,2 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaani potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, oli 11,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,0, 22,8), potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, se oli 9,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,1, 11,1) ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä se oli 7,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,7, 9,3).

IMvigor130 (WO30070): Vaiheen III tutkimus atetsolitsumabin käytöstä monoterapiana ja yhdistelmänä platinapohjaisten solunsalpaajien kanssa hoitamaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon

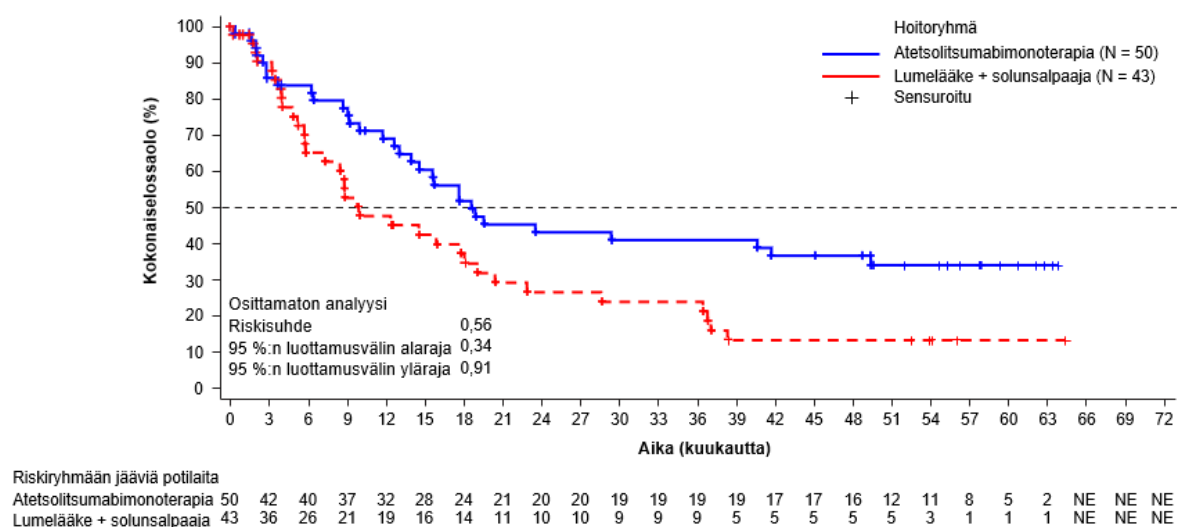
Satunnaistettu, lumekontrolloitu, osittain sokkoutettu (vain hoitohaarat A ja C) vaiheen III monikeskustutkimus IMvigor130 tehtiin potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metastasoituneeseen sairauteen systeemistä hoitoa. Tässä tutkimuksessa verrattiin atetsolitsumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmähoidon (joko sisplatiini tai karboplatiini yhdessä gemsitabiinin kanssa) yhdistelmän (hoitohaara A) tai atetsolitsumabimonoterapian (hoitohaara B, avoin haara) turvallisuutta ja tehoa lumelääkkeen ja platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmähoidon yhdistelmään (hoitohaara C). Tehon rinnakkaiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) hoitohaarassa A verrattuna hoitohaaraan C ja kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) hoitohaarassa A verrattuna haaraan C ja sitten hoitohaarassa B verrattuna haaraan C hierarkkisessa järjestyksessä analysoituna. Ero kokonaiselossaoloajassa ei ollut hoitohaaran A ja hoitohaaran C vertailun osalta tilastollisesti

merkitsevä, joten ennalta määritellyn hierarkkisen analyysijärjestyksen mukaisia muita muodollisia testauksia ei voitu tehdä.

Niitä potilaita, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:tä niukasti (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos VENTANA PD-L1 [SP142] -menetelmällä oli positiivinen alle 5 %:ssa immuunisoluista), ei otettu riippumattoman tietojenseurantakomitean (independent Data Monitoring Committee, iDMC) suositusten perusteella mukaan atetsolitsumabin monoterapiahaaraan enää sen jälkeen, kun komitea oli tarkastellut varhaisvaiheen elossaolotietoja ja havainnut suunnittelemattomassa varhaisvaiheen analyysissä potilaiden tämän alaryhmän kokonaiselossaoloajan lyhentyneen. Tämä tapahtui kuitenkin vasta, kun valtaosa potilaista oli jo otettu tutkimukseen mukaan.

Atetsolitsumabimonoterapiaa saaneeseen hoitohaaraan ja pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneeseen hoitohaaraan otetuista 719 potilaasta 50 potilasta atetsolitsumabihaarassa (n = 360) ja 43 potilasta solunsalpaajahaarassa (n = 359) ei Galskyn kriteerien mukaan soveltunut sisplatiinihoitoon, ja näillä potilailla PD-L1:n ilmentymä kasvaimissa oli suuri (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos VENTANA PD-L1 [SP142] -menetelmällä oli positiivinen vähintään 5 %:ssa immuunisoluista). Tässä potilaiden alaryhmässä tehdyssä eksploraatiivisessa analyysissä kokonaiselossaoloajan osittamaton riskisuhde oli 0,56 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 0,91). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabimonoterapiaa saaneessa hoitohaarassa 18,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,0; 49,4) verrattuna 10,0 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 7,4; 18,1) pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneessa hoitohaarassa (ks. kuva 2).

Kuva 2. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin kuvaaja sisplatiinihoitoon soveltumattomista potilaista, joiden kasvaimissa PD-L1:n ilmentymä on suuri (hoitoaara B vs. hoitoaara C)



Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

Varhaisvaiheen ei-pienisoluisen keuhkosityövän adjuvanttihoito

Laskimoon annettava lääkekuoto

IMpower010 (GO29527): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen potilailla, joille oli tehty ei-pienisoluisen keuhkosityövän resektio

Avoin, satunnaistettu vaiheen III monikeskustutkimus GO29527 (IMpower010) tehtiin atetsolitsumabin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi levinneisyysasteen IB (kasvaimet ≥ 4 cm) – IIIA ei-pienisoluisen keuhkosityövän (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer -levinneisyysastejärjestelmän, 7. painos, perusteella) adjuvanttihoitossa.

Suuren uusiutumiskisrin potilaat, jotka soveltuvat hoidon käyttöaiheeseen ja jotka kuvastavat levinneisyysastejärjestelmän 7. painoksen mukaista levinneisyysasteen II–III A potilasjoukkoa, määriteltiin seuraavien valintakriteerien mukaan:

kasvaimen koko ≥ 5 cm tai minkä tahansa kokoinen kasvain, johon liittyy status N1 tai N2, tai rintakehän rakenteisiin tunkeutuvia kasvaimia (invaasio suoraan parietaaliseen pleuraan, rintakehän seinämään, palleaan, palleahermoon, mediastinaaliseen pleuraan, parietaaliseen sydänpussiin, välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, recurrens-hermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun, henkitorven harjuun) tai kasvaimiin liittyy invaasio pääkeuhkoputkeen < 2 cm distaalisesti henkitorven harjuun nähden, mutta ilman invaasiota henkitorven harjuun, tai kasvaimiin liittyy atelektia tai koko keuhkon obstruktiivinen pneumoniitti tai kasvaimissa on erillisiä pyörövarjoja samassa lohossa tai primaarina toisessa samanpuoleisessa lohossa.

Tutkimuksessa ei ollut mukana statuksen N2 potilaita, joilla kasvain olisi tunkeutunut välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, recurrens-hermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun tai henkitorven harjuun tai joilla olisi erillisiä pyörövarjoja toisessa samanpuoleisessa lohossa.

Yhteensä 1 280:lle tutkimukseen mukaan otetulle potilaalle oli tehty kasvaimen täydellinen resektio ja he soveltuivat saamaan enimmillään 4 hoitosykliä sisplatiinipohjaista solunsalpaajahoitoa. Sisplatiinipohjaiset solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 6.

Taulukko 6: Solunsalpaajia sisältävät adjuvanttihoito-ohjelmat (IMpower010)

Sisplatiinipohjaisia solunsalpaajia sisältävä adjuvanttihoito: 75 mg/m ² sisplatiinia laskimoon kunkin 21 päivän pituisen hoitosyklin päivänä 1 yhdessä jonkin seuraavien hoito-ohjelmien kanssa	30 mg/m ² vinorelbiiniä laskimoon päivinä 1 ja 8
	75 mg/m ² dosetakselia laskimoon päivänä 1
	1250 mg/m ² gemsitabiinia laskimoon päivinä 1 ja 8
	500 mg/m ² pemetreksediä laskimoon päivänä 1 (ei-levyepiteeliperäinen)

Sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon (enintään neljä hoitosykliä) päätyttyä yhteensä 1 005 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan atetsolitsumabia (haara A) tai parasta tukihoitoa (haara B). Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksena 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein 16 hoitosykliä, ellei tauti uusiutunut tai ilmaantunut toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, taudin levinneisyysasteen, histologian ja PD-L1-ilmentymän mukaan.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan seuraavissa tilanteissa: anamneesissa oli autoimmuunisairaus, satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana oli annettu heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta, satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana oli annettu systeemisiä immunitteettia stimuloivia lääkkeitä tai satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana oli annettu systeemisiä immunosuppressiivisia lääkityksiä. Kasvain arvioitiin satunnaistamisvaiheen lähtötilanteessa sekä 4 kuukauden välein vuoden ajan ensimmäisen hoitosyklin 1 päivän jälkeen, sen jälkeen viiden vuoden ajan 6 kuukauden välein, minkä jälkeen vuosittain.

Hoitoaikkeen mukaisen (ITT) potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hoitohaarajen välillä hyvin tasapainossa. Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 26–84), ja 67 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (73 %), ja 24 % oli aasialaisia. Useimmat potilaat olivat joko nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita (78 %); potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (55 %) tai 1 (44 %). Kaikkiaan 12 %:lla potilaista oli levinneisyysasteen IB, 47 %:lla oli levinneisyysasteen II ja 41 %:lla oli levinneisyysasteen IIIA sairaus. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla kasvainten VENTANA PD-L1 (SP263) -menetelmällä määritetty PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 1 %, oli 55 % ja niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla kyseinen ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 %, oli 26 %.

Ensisijainen tehoa koskeva hoitotuloksen mittari oli tutkijan arvioima tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival, DFS). Tautivapaaksi elossaoloajaksi määriteltiin satunnaistamispäivämäärästä jonkin seuraavista ilmaantumisen päivämäärään kulunut aika: sairauden ensimmäinen dokumentoitu uusiutuminen, uusi primaari ei-pienisoluinen keuhkosityöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensimmäisenä. Ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli arvioida tautivapaata elossaoloaika leviämisenasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 1 %. Keskeisiä toissijaisia tehoa koskevia tavoitteita oli arvioida tautivapaata elossaoloaika levinneisyysasteen II–IIIa potilasjoukossa, jossa PD-L1:n ilmentymätaso kasvainsoluissa oli ≥ 50 %, sekä kokonaiselossaoloa ITT-potilasjoukossa.

Tutkimuksessa saavutettiin tautivapaan elossaoloajan välianalyysin ajankohtana ensisijainen päätetapahtuma. Analyysissa levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavista potilaista, joilla PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 % ja joilla ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (n = 209), havaittiin tautivapaan elossaoloajan pidentyneen atetsolitsumabihaarassa verrattuna parasta tukihoidoa saaneeseen haaraan. Tulokset olivat yhdenmukaisia tautivapaan elossaoloajan loppuanalyysin ajankohtana, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 65 kuukautta.

Yhteenveto tautivapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan keskeisistä tehoa koskevista tuloksista levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli ≥ 50 % ja jossa ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, esitetään taulukossa 7. Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 3.

Taulukko 7. Yhteenveto tehosta levinneisyysasteen II–IIIa sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on ≥ 50 % ja jossa ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (IMpower010)

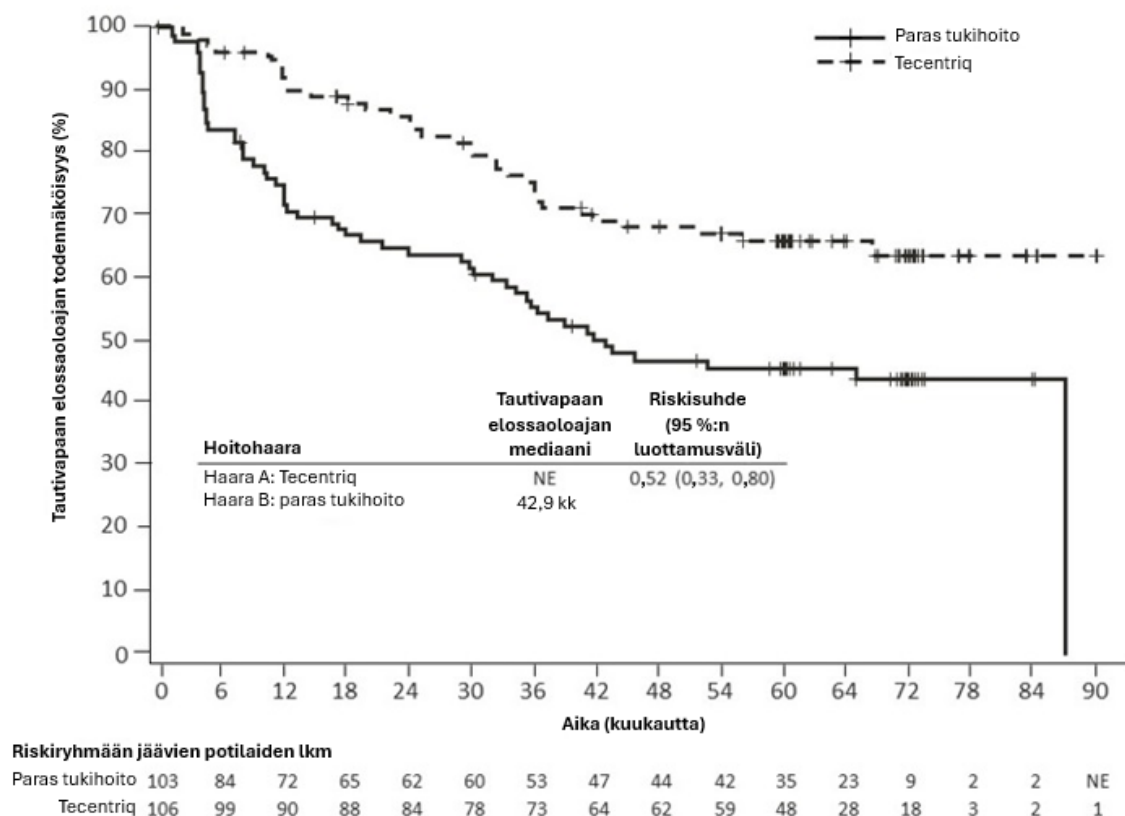
Tehon päätetapahtuma	Haara A (atetsolitsumabi)	Haara B (paras tukihoido)
<i>Tutkijan arvioima tautivapaa elossaoloaika*</i>	n = 106	n = 103
Tapahtumien lkm (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Tautivapaan elossaoloajan keston mediaani (kuukautta)	NE	42,9
95 %:n luottamusväli	(NE)	(32,0, NE)
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,52 (0,33, 0,80)	
<i>Kokonaiselossaoloaika*</i>	n = 106	n = 103
Tapahtumien lkm (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	NE	87,1
95 %:n luottamusväli	(NE)	(72,0, NE)
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,47 (0,28, 0,80)	

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

* Päivitetty tautivapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan analyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikana 26. tammikuuta 2024

‡ Ositettu levinneisyysasteen, sukupuolen ja histologian mukaan.

Kuva 3: Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meierin käyrä levinneisyysasteen II–IIIA sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa on $\geq 50\%$ ja jossa ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (IMpower010)



Tautivapaan elossaoloajan havaittu piteneminen atetsolitsumabihaarassa verrattuna parasta tukihoitoa saaneeseen haaraan osoitettiin yhdenmukaisesti suurimmassa osassa levinneisyysasteen II–IIIA sairautta sairastavassa potilasjoukossa, jossa PD-L1-ilmentymä kasvainsoluissa oli $\geq 50\%$ ja jossa ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, ennalta määritetyissä alaryhmissä, mukaan lukien sekä ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (osittamaton riskisuhde [HR] 0,40, 95 %:n luottamusväli: 0,23, 0,70; tautivapaan elossaoloajan mediaani NE vs. 36,8 kuukautta) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (osittamaton riskisuhde [HR] 0,67, 95 %:n luottamusväli: 0,34, 1,32; tautivapaan elossaoloajan ajan mediaania ei voitu arvioida).

Pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito

Laskimoon annettava lääkemuo

IMpower150 (GO29436): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito paklitakselin ja karboplatiinin kanssa, joko bevasitsumabin kanssa tai ilman sitä

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaiheen III IMpower150-monikeskustutkimuksessa arvioitiin atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja joista osa sai bevasitsumabia, osa ei.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus; potilaita, jotka olivat saaneet elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältänyttä rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana; potilaita, jotka olivat saaneet systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana; potilaita, joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja tai joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin päivää 1 seuranneiden 48 viikon aikana 6 viikon välein ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa (TC) ja kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa (IC), ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysiin.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 1 202 potilasta, jotka satunnaistettiin (1:1:1) saamaan yhtä taulukossa 8 kuvatuista hoito-ohjelmista. Satunnaistaminen ositettiin seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

Taulukko 8. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower150)

Hoito-ohjelma	Induktio (Neljä tai kuusi 21 päivän sykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän sykliä)
A	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg)
B	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)
C	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)

^a Atetsolitsumabia annetaan, kunnes kliinistä hyötyä ei enää tutkijan arvion mukaan todettu.

^b Paklitakselin aloitusannos aasialaista syntyperää oleville potilaille oli 175 mg/m², koska hematologinen toksisuus on kaiken kaikkiaan yleisempää syntyperältään/etniseltä taustaltaan Aasian maista olevilla potilailla verrattuna muunlaista syntyperää oleviin potilaisiin.

^c Paklitakseliä ja karboplatiinia annettiin, kunnes jokin seuraavista ilmeni ensimmäisen kerran: potilas sai 4 tai 6 hoitosykliä, sairaus eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

^d Bevasitsumabia annetaan, kunnes sairaus etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Tutkimusjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 31–90), ja 60 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (82 %). Noin 10 %:lla potilaista oli tunnettu EGFR-mutaatio, 4 %:lla oli tunnettua ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 14 %:lla oli maksametastaaseja lähtötilanteessa, ja useimmat potilaat olivat joko nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita (80 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (43 %) tai 1 (57 %). 51 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli ≥ 1 %, ja 49 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli < 1 %.

Taudin etenemättömyysajan loppuanalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 15,3 kuukautta. ITT-potilasjoukossa, myös potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ja joiden olisi pitänyt saada aiempaa hoitoa tyrosiinikinaasin estäjillä, taudin etenemättömyysajan osoitettiin paranevan kliinisesti oleellisesti hoitohaarassa B verrattuna hoitohaaraan C (riskisuhde: 0,61, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,72; taudin etenemättömyysajan mediaani 8,3 vs. 6,8 kuukautta).

Kokonaiselossaolon välianalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 19,7 kuukautta. Tämän analyysin päätulosten sekä ITT-potilasjoukon taudin etenemättömyysajan päivitetyn analyysin yhteenvedon esitetty taulukoissa 9 ja 10. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 4. Kuvassa 5 on yhteenvedo ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista. Taudin etenemättömyysaikaa koskevat päivitetty tulokset on esitetty myös kuvissa 6 ja 7.

Taulukko 9. Päivitetty yhteenveto hoidon tehosta ITT-potilasjoukossa (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitohaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara C (bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Toissijaiset päätetapahtumat[#]			
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4	6,8
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-arvo ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	24	38	20
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8	14,9
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-arvo ^{1,2}	0,0983	0,006	
6 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	84	85	81
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	66	68	61
Paras kokonaisvaste^{3*} (tutkijan arvio; RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Vasteen saaneiden lkm (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 %:n luottamusväli	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Vasteen kesto* (tutkijan arvio; RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaani (kk)	8,3	11,5	6,0
95 %:n luottamusväli	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Ensijaiset tehon päätetapahtumat olivat taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselossaolo. Nämä analysoitiin hoitoaikkeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, jossa potilailla oli villityypin kasvain, eli mukana ei ole potilaita, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä.

¹ Perustuu ositettuun log-rank-testiin

² Tiedoksi: ITT-potilasjoukossa ei ole vielä tehty virallisia vertailuja hoitohaarojen B ja C välillä eikä hoitohaarojen A ja C välillä ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan.

³ Paras kokonaisvaste täydellisen vasteen ja osittaisen vasteen suhteen

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

[^] Hoitohaara C on kaikkien riskisuhhteiden vertailuryhmä.

* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikana 22. tammikuuta 2018.

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Taulukko 10. Yhteenvedo hoidon tehon päivitetystä vertailusta ITT-potilasjoukossa, hoitoaara A vs. hoitoaara B (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitoaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitoaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-arvo ^{1,2}	< 0,0001	
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-arvo ^{1,2}	0,3000	

¹Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

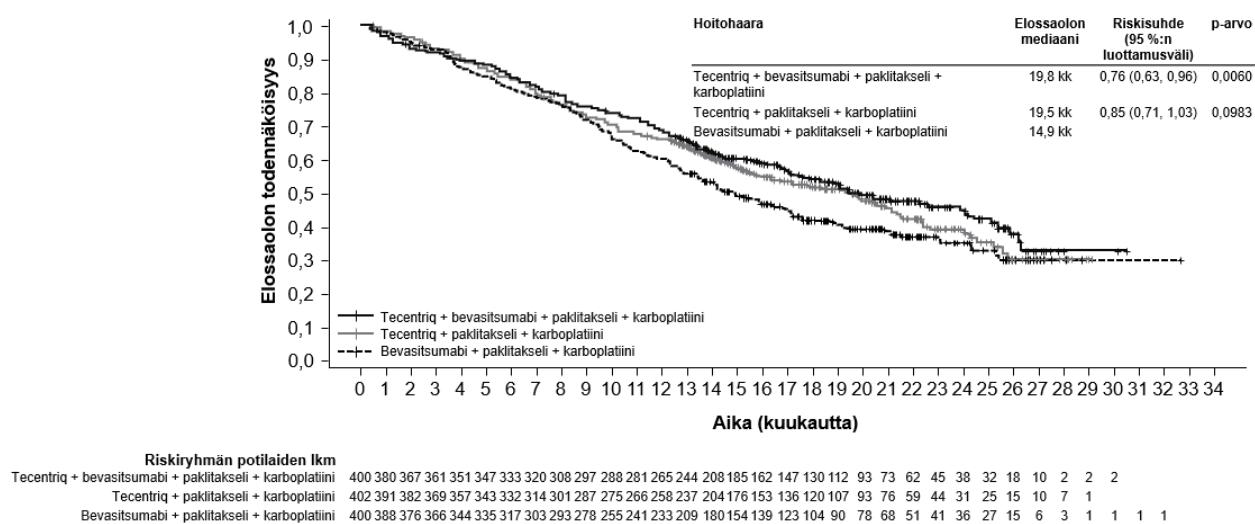
²Tiedoksi: ITT-potilasjoukon osalta vertailut hoitoaaran A ja hoitoaaran B välillä eivät olleet mukana ennalta määritellyssä analyysihierarkiassa.

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

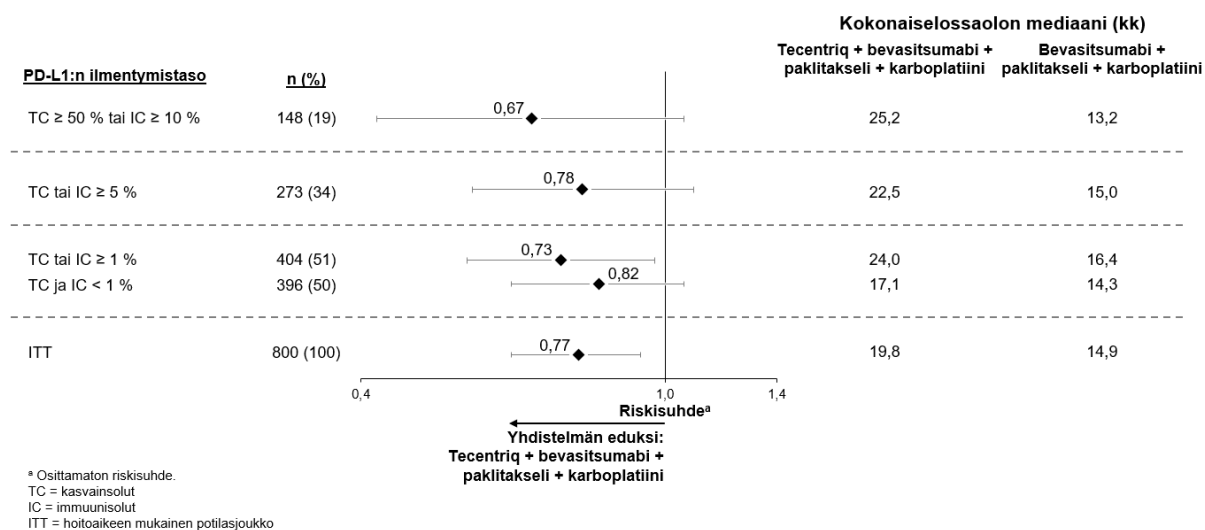
* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaajankohtana 22. tammikuuta 2018.

[^] Hoitoaara A on kaikkien riskisuhteiden vertailuryhmä.

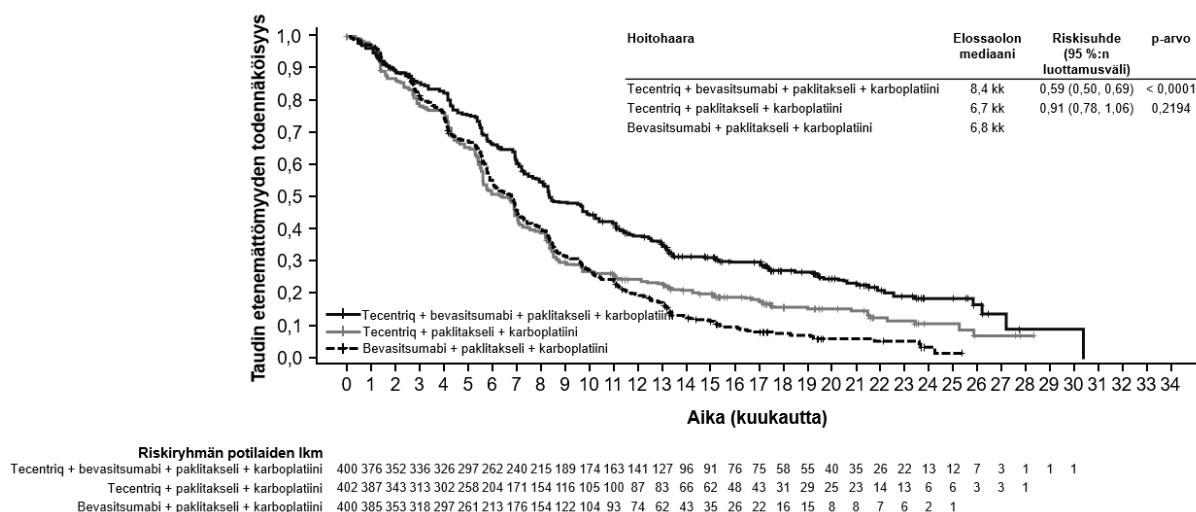
Kuva 4. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (IMpower150)



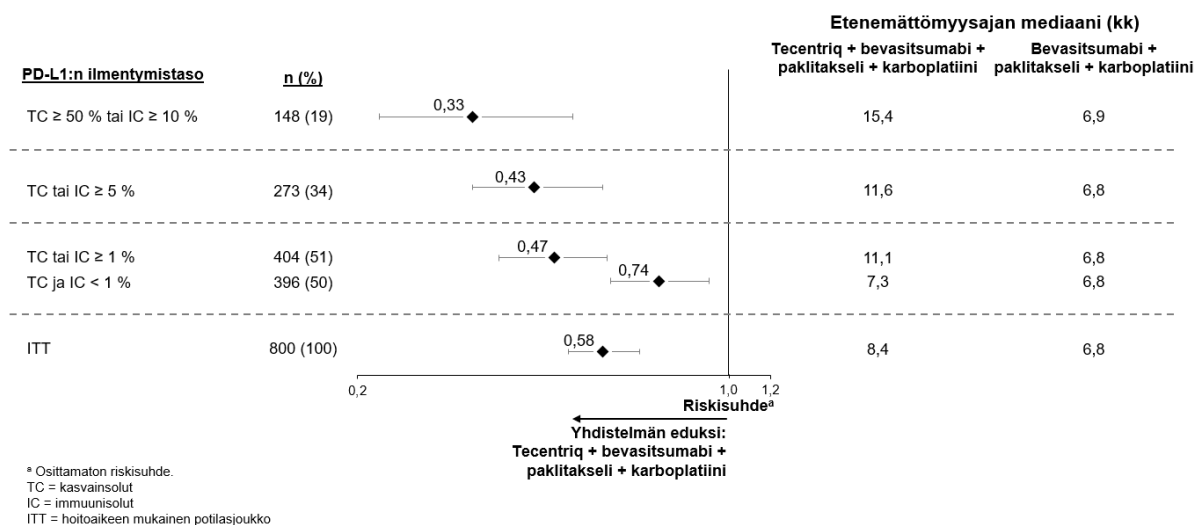
Kuva 5. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon alaryhmäanalyysi (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason mukaan, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)



Kuva 6. Taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMpower150)



Kuva 7. Taudin etenemättömyysajan alaryhmäanalyysi (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason mukaan ITT-potilasjoukossa, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)



Kokonaiselossaolon välianalyysin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit osoittivat kokonaiselossaolon paranemista hoitoaara B hoitoaaraan C verrattuna potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,29, 1,03; kokonaiselossaolon mediaani NE vs. 17,5 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,82], kokonaiselossaolon mediaani 13,3 vs. 9,4 kuukautta). Myös taudin etenemättömyysajan paranemista osoitettiin potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,55 [95 %:n luottamusväli: 0,35, 0,87], taudin etenemättömyysajan mediaani 10,0 vs. 6,1 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,41 [95 %:n luottamusväli: 0,26, 0,62], taudin etenemättömyysajan mediaani 8,2 vs. 5,4 kuukautta). Iältään < 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kokonaiselossaolon tulokset olivat samankaltaiset iältään ≥ 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kanssa. Iältään ≥ 75-vuotiaiden potilaiden tiedot ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä. Kaikkien alaryhmäanalyysien varsinaista tilastollista testausta ei suunniteltu.

IMpower130 (GO29537): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito nab-paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Vaiheen III avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa GO29537 (IMpower130) arvioitiin atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa. Potilaiden, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, tuli olla aiemmin tyrosiinikinaasin estäjillä hoidettuja.

Potilaiden syövän levinneisyys määriteltiin AJCC-luokituksen (American Joint Committee on Cancer, 7. painos) mukaan. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli autoimmuunisairausta, he olivat saaneet heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana, immuniteettia stimuloivia lääkkeitä edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana, tai jos heillä oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja. Potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa CD137:n agonisteilla tai immuunivasteen tarkistuspisteen estäjillä (PD-1-vasta-aineet ja PD-L1-vasta-aineet), eivät soveltuneet tutkimukseen. Potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa CTLA-4-vasta-aineilla, voitiin kuitenkin ottaa tutkimukseen mukaan, kunhan potilas oli saanut viimeisen annoksen vähintään 6 viikkoa ennen satunnaistamista eikä potilaalle ollut aiemmin aiheutunut CTLA-4-vasta-aineista vaikea-asteisia immuunivälitteisiä haittatapahtumia (NCI CTCAE luokat 3 ja 4). Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin jälkeen 6 viikon välein ensimmäisten 48 viikon ajan, ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Kasvaimista otetuista näytteistä tutkittiin PDL1:n

ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimeen infiltroivissa immuunisoluissa. Tästä saatuja tuloksia käytettiin alaryhmien PDL1:n ilmentymistason määrittämiseen jäljempänä kuvattuja analyysejä varten.

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat, mukaan lukien ne, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan toista taulukossa 11 kuvatuista hoitovaihtoehtoista. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen ja maksametastaasien esiintymisen mukaan sekä PD-L1:n ilmentymisen perusteella kasvainsoluissa ja immuunisoluissa. Verrokkiryhmän potilaiden (hoito-ohjelma B) oli mahdollista saada atetsolitsumabimonoterapiahoitoa taudin etenemisen jälkeen.

Taulukko 11. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower130)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (neljä tai kuusi 21 päivän pituista hoitosykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän pituisia hoitosyklejä)
A	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a + nab-paklitakseli (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini (AUC 6) ^c	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitakseli (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini (AUC 6) ^c	Paras tukihoito tai pemetreksedi

^aAtetsolitsumabia annetaan, kunnes kliininen hyöty tutkijan arvion mukaan loppuu

^bNab-paklitakselia annetaan jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15

^cNab-paklitakselia ja karboplatiinia annetaan siihen saakka, kunnes jokin seuraavista toteutuu: 4–6 hoitosykliä annettu kokonaan, tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä

Tutkimuspotilasjoukon (ITT-WT, n = 679) demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli 18–86 vuotta). Valtaosa potilaista oli miehiä (59 %) ja valkoihoisia (90 %). 14,7 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa maksametastaaseja, ja suurin osa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakoijia (90 %). Valtaosalla potilaista lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 1 (59 %) ja PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 % (noin 52 %:lla). Niistä 107:stä B-haaran potilaasta, joilla induktiohoidon jälkeinen vaste oli stabiili tauti, osittainen vaste tai täydellinen vaste, 40 sai ylläpitohoitoon siirtymisen jälkeen pemetreksediä.

Kaikista potilaista, lukuun ottamatta niitä, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK:n uudelleenjärjestäytymistä (määriteltiin hoitoaikeen mukaiseksi potilasjoukoksi, jossa potilailla oli villityypin kasvain [ITT-WT], n = 679), tehtiin primaarianalyysi. Potilaiden elossaoloajan seuranta-ajan mediaani oli 18,6 kuukautta, ja kokonaiselossaolon ja etenemättömyysajan todettiin parantuneen atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa saaneilla verrokkeihin verrattuna. Yhteenveto keskeisistä tuloksista on taulukossa 12. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät ovat kuvassa 8, ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät ovat kuvassa 10. Yhteenvedot kokonaiselossaolon eksploratiivisista tuloksista PD-L1:n ilmentymätason mukaan ovat kuvassa 9 ja etenemättömyysajan eksploratiivisista tuloksista PD-L1:n ilmentymätason mukaan ovat kuvassa 11. Potilailla, joilla oli maksametastaaseja, etenemättömyysajan tai kokonaiselossaolon ei todettu parantuneen atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidossa verrattuna nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoon (etenemättömyysajan riskisuhde 0,93, 95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,47; kokonaiselossaolon riskisuhde 1,04, 95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,72).

Nab-paklitakselia ja karboplatiinia saaneen verrokkihaaran potilaista 59 % sai taudin etenemisen jälkeen syövän hoitoon käytettävää immunoterapiaa, mukaan lukien atetsolitsumabia (41 % kaikista potilaista), verrattuna 7,3 %:iin potilaista atetsolitsumabin, nab-paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmää saaneessa haarassa.

Eksploratiivisessa analyysissä, jossa seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 24,1 kuukautta), kummankin hoitohaaran kokonaiselossaolon mediaani oli muuttumaton primaarianalyysiin nähden, jolloin riskisuhde = 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,67; 1,01).

Taulukko 12. Yhteenvedo hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (ITT-WT) (IMpower130)

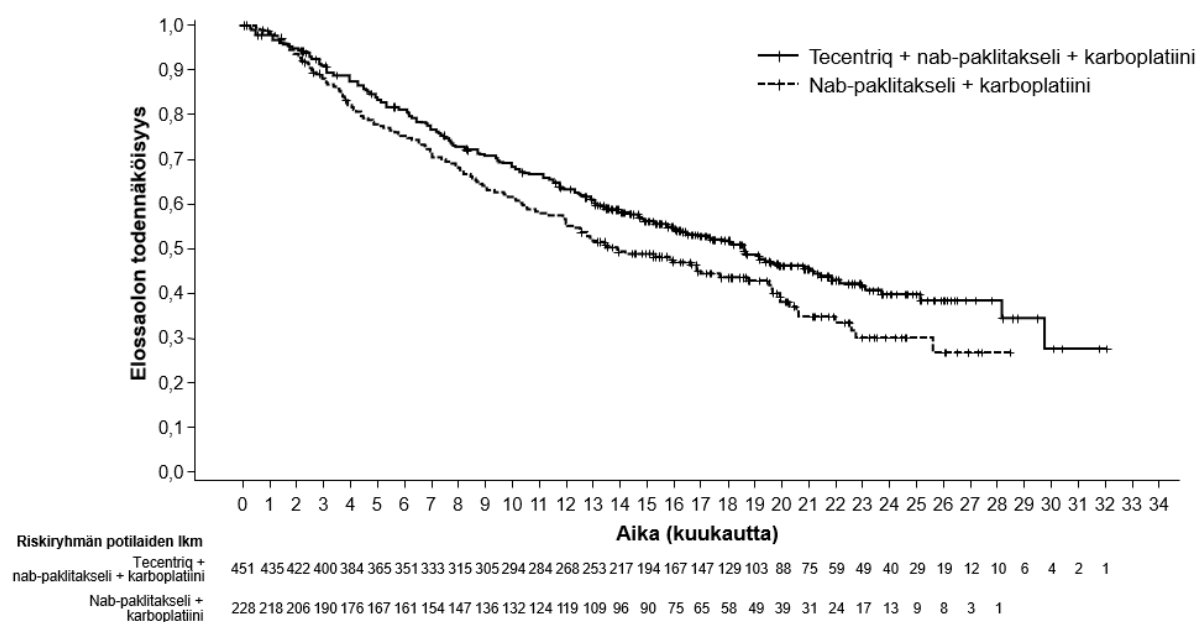
Hoidon tehoa koskevat päätetapahtumat	Hoitohaara A Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli + karboplatiini	Hoitohaara B Nab-paklitakseli + karboplatiini
Muut ensisijaiset päätetapahtumat		
Kokonaiselossaolo	n = 451	n = 228
Kuolemien lkm (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	18,6	13,9
95 %:n luottamusväli	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,79 (0,64, 0,98)	
p-arvo	0,033	
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	63	56
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Tapahtumien lkm (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	7,0	5,5
95 %:n luottamusväli	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,64 (0,54, 0,77)	
p-arvo	< 0,0001	
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	29 %	14 %
Muut päätetapahtumat		
Kokonaisvasteisuus (tutkijan arvio; RECIST v1.1)[^]	n = 447	n = 226
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 %:n luottamusväli	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Vahvistettu vasteen kesto (tutkijan arvio; RECIST 1.1)[^]	n = 220	n = 72
Mediaani (kk)	8,4	6,1
95 %:n luottamusväli	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Ositus perustuu sukupuoleen sekä PDL1:n ilmentymiseen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa

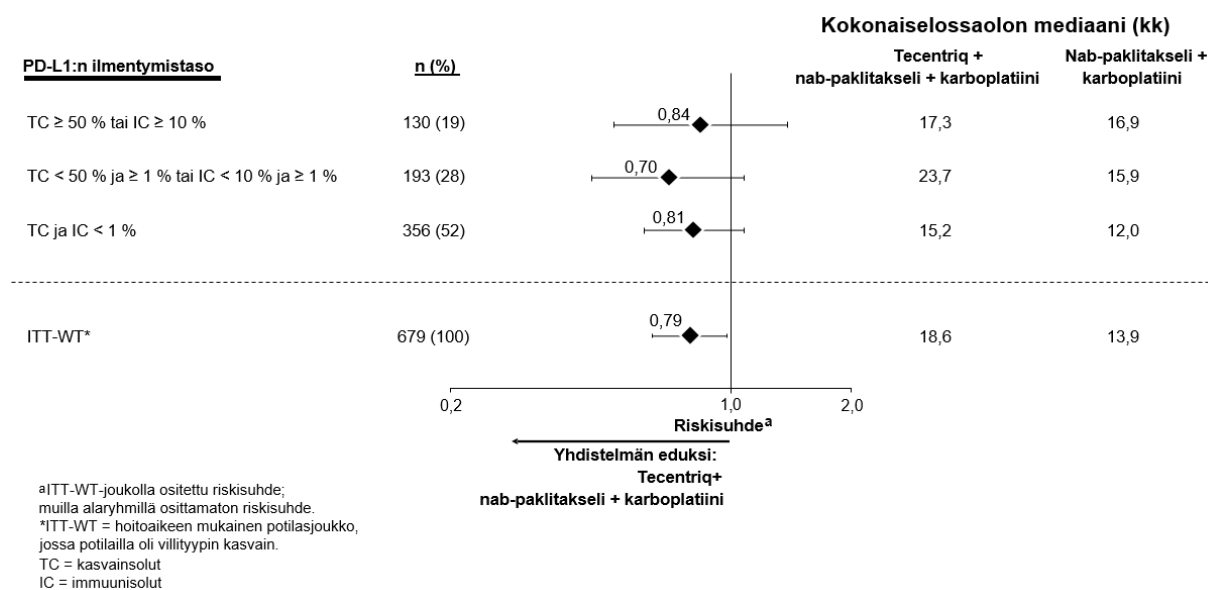
[^] Vahvistettu kokonaisvasteisuus ja vasteen kesto ovat eksploratiivisia päätetapahtumia

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

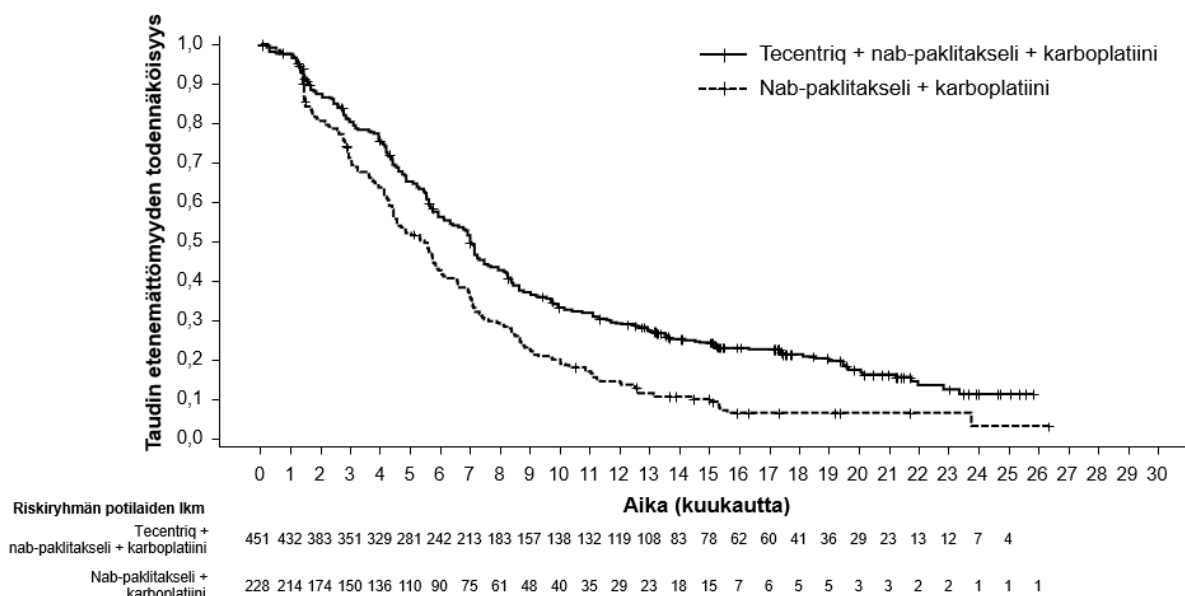
Kuva 8. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja (IMpower130)



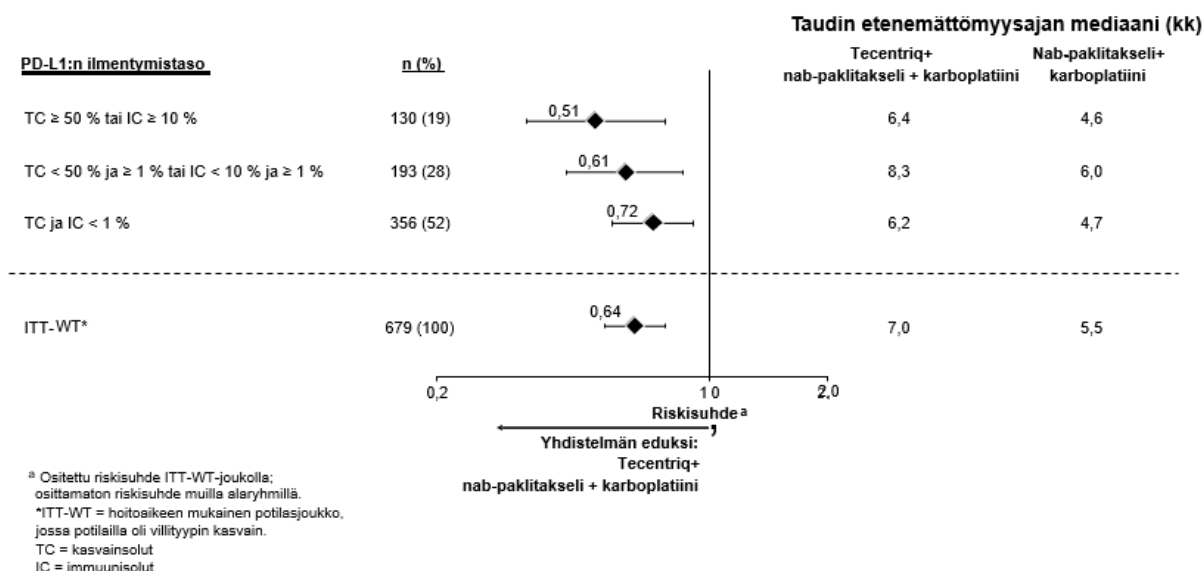
Kuva 9. Kokonaiselossaoloajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PDL1:n ilmentymistason mukaan (IMpower130)



Kuva 10. Taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-kuvaaja (IMpower130)



Kuva 11. Taudin etenemättömyysajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PDL1:n ilmentymistason mukaan (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa

Avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen III IMpower110-monikeskustutkimuksessa arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa. PD-L1:n ilmentymisen taso oli kasvainsoluissa ≥ 1 % (PD-L1-värjäytyviä ≥ 1 % kasvainsoluista) tai immuunisoluissa ≥ 1 % (PD-L1-värjäytyviä kasvaimen infiltroivia immuunisoluja, jotka kattoivat ≥ 1 %:n kasvaimen pinta-alasta), mikä todettiin VENTANA PD-L1 (SP142) -määrityksellä.

Yhteensä 572 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan atetsolitsumabia (hoitoaara A) tai solunsalpaajahoitoa (hoitoaara B). Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona

laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai kunnes ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 13. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, ECOG-suorituskyvyn, histologian ja kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaan kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

Taulukko 13. Laskimoon annettavat solunsalpaajahoito-ohjelmat (IMpower110)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (Neljä tai kuusi 21 päivän sykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän sykliä)
B (ei-levyepiteeli-peräinen)	Sisplatiini ^a (75 mg/m ²) + pemetreksedi ^a (500 mg/m ²) TAI karboplatiini ^a (AUC 6) + pemetreksedi ^a (500 mg/m ²)	Pemetreksedi ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (levyepiteeli-peräinen)	Sisplatiini ^a (75 mg/m ²) + gemsitabiini ^{a,c} (1250 mg/m ²) TAI karboplatiini ^a (AUC 5) + gemsitabiini ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Paras tukihoido ^d

^a Sisplatiinia, karboplatiinia, pemetreksediä ja gemsitabiinia annetaan 4 tai 6 syklin loppuun saakka tai kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

^b Pemetreksediä annetaan ylläpitohoitona 21 päivän välein, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

^c Gemsitabiinia annetaan kunkin syklin päivinä 1 ja 8.

^d Vertailuryhmästä (platinapohjainen solunsalpaajahoito) ei ollut sallittua siirtyä atetsolitsumabihaaraan (hoitohaara A)

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus; potilaita, jotka olivat saaneet elävää heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältänyttä rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana; potilaita, jotka olivat saaneet systeemisiä immunitteettia stimuloivia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana; potilaita, joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia metastaaseja keskushermostossa. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin jälkeisten 48 viikon aikana 6 viikon välein ja tämän jälkeen 9 viikon välein.

Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso oli kasvainsoluissa $\geq 1\%$ tai immuunisoluissa $\geq 1\%$ ja joilla ei ollut EGFR-mutaatioita eikä ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ($n = 554$), demografiset ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 64,5 vuotta (vaihteluväli: 30–87), ja 70 % potilaista oli miehiä. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (84 %) ja aasialaisia (14 %). Valtaosa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakoijia (87 %) ja potilaiden lähtötilanteen ECOG-suorituskyky oli 0 (36 %) tai 1 (64 %). Kaikkiaan 69 %:lla potilaista oli ei-levyepiteeliperäinen sairaus ja 31 %:lla oli levyepiteeliperäinen sairaus. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä on suuri (PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai immuunisoluissa $\geq 10\%$) ja joilla ei ole EGFR-mutaatioita eikä ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ($n = 205$), demografiset ja sairauden lähtötilanteen ominaisuudet edustivat yleisesti hyvin laajempaa tutkimuspotilasjoukkoa ja olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS). Kokonaiselossaoloajan välianalyysin ajankohtana potilaista, joilla PD-L1:n ilmentymä oli suuri, pois lukien kuitenkin ne, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ($n = 205$), atetsolitsumabihoitoon satunnaistetuilla (hoitohaara A) osoitettiin tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan piteneminen solunsalpaajahoitoon (hoitohaara B) verrattuna (riskisuhde [HR] 0,59, 95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,2 kuukautta vs 13,1 kuukautta) ja kaksitahoinen p-arvo 0,0106. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli suuri, elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 15,7 kuukautta.

Kokonaiselossaoloajan eksploraatiivisessa analyysissä, jossa näiden potilaiden seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 31,3 kuukautta), kokonaiselossaoloajan mediaani oli atetsolitsumabihaarassa muuttumaton kokonaiselossaolon ensisijaiseen välianalyysiin nähden (20,2 kuukautta), ja solunsalpaajahoidoissa se oli 14,7 kuukautta (riskisuhde [HR] 0,76, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 1,09). Yhteenveto eksploraatiivisen analyysin keskeisistä tuloksista on taulukossa 14. Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta ja etenemättömyysajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä on suuri, esitetään kuvissa 12 ja 13. Ensimmäisten 2,5 kuukauden aikana kuolleiden potilaiden osuus oli suurempi atetsolitsumabihoitoissa (16/107, 15,0 %) verrattuna solunsalpaajahoidoissa (10/98, 10,2 %). Varhaisiin kuolemiin liittyviä spesifisiä tekijöitä ei pystytty tunnistamaan.

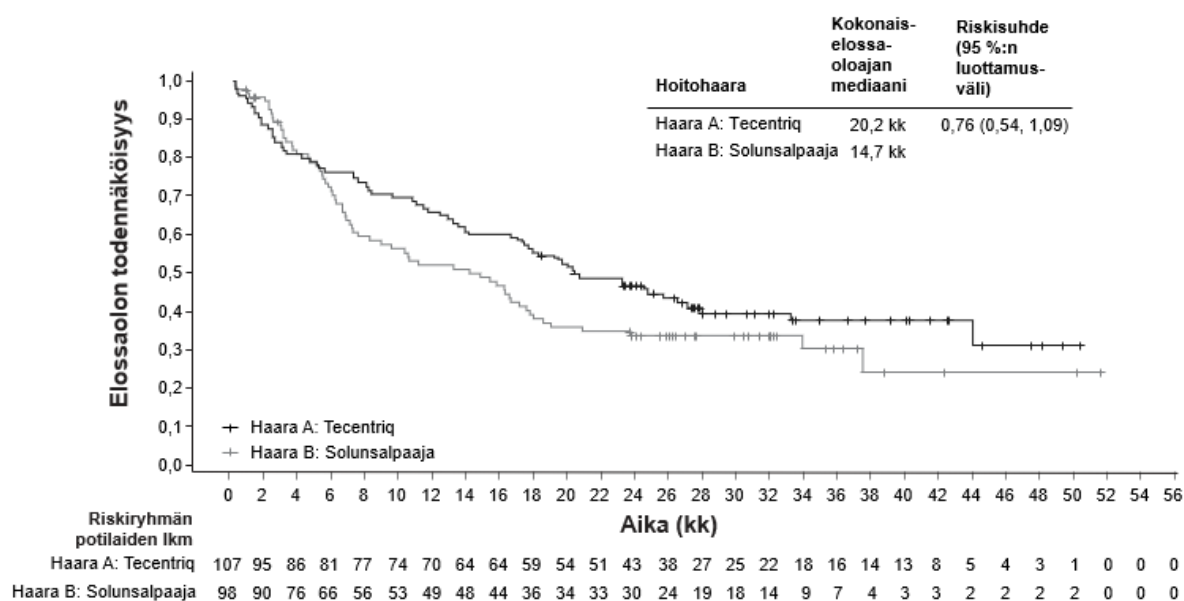
Taulukko 14. Yhteenveto hoidon tehosta potilailla, joilla on suuri PD-L1 ilmentymä eli kasvainsoluissa ≥ 50 % tai immuunisoluissa ≥ 10 % (IMpower110)

Tehon päätetapahtumat	Hoitoaara A (Atetsolitsumabi)	Hoitoaara B (Solunsalpaajahoido)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Elossaoloaika	n = 107	n = 98
Kuolleiden lkm (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	20,2	14,7
95 %:n luottamusväli	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,54, 1,09)	
12 kuukauden kokonaiselossaolo (%)	66,1	52,3
Toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Tapahtumien lkm (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	8,2	5,0
95 %:n luottamusväli	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,59 (0,43, 0,81)	
12 kuukauden taudin etenemättömyysaika (%)	39,2	19,2
Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Vasteen saaneiden lkm (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 %:n luottamusväli	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Mediaani (kk)	38,9	8,3
95 %:n luottamusväli	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

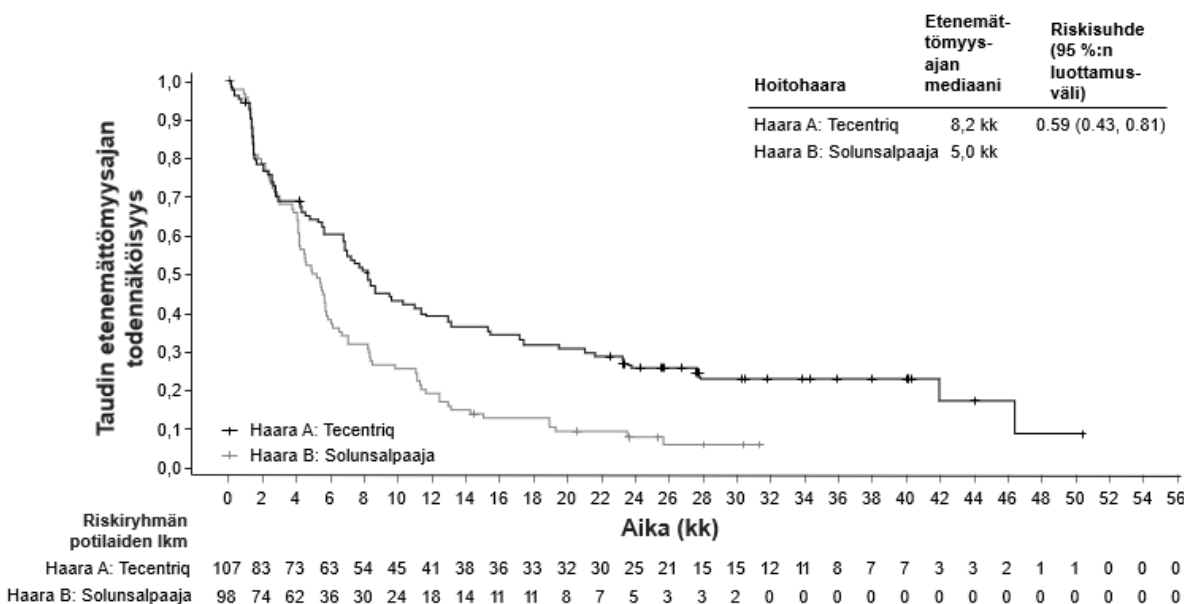
[‡] Ositettu sukupuolen ja ECOG-suorituskyvyn mukaan (0 vs. 1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; NE = ei arvioitavissa (not estimable).

Kuva 12. Kaplan–Meier-käyrä kokonaiselossaoloajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso on suuri eli kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai immuunisoluissa $\geq 10\%$ (IMpower110)



Kuva 13. Kaplan–Meier-käyrä etenemättömyysajasta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymisen taso on suuri eli kasvainsoluissa $\geq 50\%$ tai immuunisoluissa $\geq 10\%$ (IMpower110)



Kokonaiselossaoloajan havaitun pitenemisen atetsolitsumabihoitohaarassa solunsalpaajahoitohaaraan verrattuna osoitettiin olleen yhdenmukainen kaikissa potilaiden alaryhmissä, joissa PD-L1:n ilmentymä oli suuri, mukaan lukien sekä ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (riskisuhde [HR] 0,62, 95 %:n luottamusväli: 0,40, 0,96; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,2 vs. 10,5 kuukautta) että levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat (riskisuhde [HR] 0,56, 95 %:n luottamusväli: 0,23, 1,37; kokonaiselossaoloajan mediaania ei saavutettu vs. 15,3 kuukautta). Tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista ja potilaista, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, olivat liian vähäisiä, jotta näistä alaryhmistä voitaisiin tehdä päätelmiä.

IPSOS-tutkimus (MO29872): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus aiemmin hoitamattomalla paikallisesti edennyt leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu

Avoin, satunnaistettu vaiheen III kontrolloitu tutkimus MO29872 (IPSOS) tehtiin atetsolitsumabin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi yhdestä lääkevalmisteesta (tutkijan valinnan mukaan vinorelbiini tai gemitabiini) koostuvaan solunsalpaajahoitoon verrattuna aiemmin hoitamattomalla pitkälle edennyt tai uusiutunut (levinneisyysaste IIIB [AJCC-luokituksen 7. painoksen mukaan], joka ei ole hoidettavissa useita hoitomuotoja käsittävällä hoidolla) tai metastasoitunutta (levinneisyysaste IV) ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ei katsottu soveltuvan.

Käyttöaiheen mukaiset potilaat, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu, määriteltiin seuraavien valintakriteerien perusteella: potilaan ikä > 80 vuotta tai ECOG-suorituskykyluokka 3 tai potilaan ECOG-suorituskykyluokka 2 ja muita oleellisia samanaikaisia sairauksia tai iäkäs (≥ 70-vuotias) ja muita oleellisia samanaikaisia sairauksia. Oleelliset samanaikaiset sairaudet liittyvät hoitavan lääkärin arvion mukaan sydänsairauksiin, hermostosairauksiin, psyykkisiin sairauksiin, verisuonisairauksiin, munuaissairauksiin, aineenvaihduntaan ja ravitsemukseen liittyviin sairauksiin tai keuhkosairauksiin, jotka ovat platinapohjaisen hoidon vasta-aiheita.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat alle 70-vuotiaita ja joilla ECOG-suorituskykyluokka 0 tai 1; potilaita joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia etäpesäkkeitä keskushermostossa; potilaita joille annettu eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana; potilaita joille annettu systeemisiä immunitteettia stimuloivia tai systeemisiä immunitteettia lamaavia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana. Myös potilaat, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat soveltuivat mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1-statuksesta riippumatta.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan atetsolitsumabia (haara A) tai solunsalpaajahoitoa (haara B). Atetsolitsumabia annettiin 1200 mg:n vakioannos infuusiona laskimoon 3 viikon välein. Solunsalpaajahoito-ohjelmat kuvataan taulukossa 15. Hoitoa annettiin, kunnes sairaus RECIST v1.1 -kriteerien perusteella eteni tai kunnes ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin histologian (levyepiteeli/ei levyepiteeli), PD-L1-ilmentymän (PD-L1:n immunohistokemiallinen status VENTANA PD-L1 (SP142) -määrityksellä mitattuna: TC3 tai IC3 vs. TC0/1/2 ja IC0/1/2 vs. tuntematon) ja aivoissa olevien etäpesäkkeiden (kyllä/ei) perusteella.

Taulukko 15: Hoito-ohjelmat (IPSOS)

Hoito-ohjelma	
A	Atetsolitsumabi 1200 mg infuusiona laskimoon jokaisen 21 päivän pituisen syklin päivänä 1.
B	Vinorelbiini: infuusiona laskimoon annoksena 25–30 mg/m ² tai suun kautta annoksena 60–80 mg/m ² jokaisen 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 8 tai jokaisen 28 päivän pituisen syklin päivinä 1, 8 ja 15 tai viikoittain tai Gemitabiini: infuusiona laskimoon annoksena 1000–1250 mg/m ² jokaisen 21 päivän pituisen syklin päivinä 1 ja 8 tai jokaisen 28 päivän pituisen syklin päivinä 1, 8 ja 15.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 453 potilasta (ITT-potilasjoukko). Potilasjoukkoon kuuluneet potilaat olivat pääasiassa valkoihoisia (65,8 %) ja miehiä (72,4 %). Potilaiden iän mediaani oli 75 vuotta, ja 72,8 % potilaista oli vähintään 70-vuotiaita. ECOG-suorituskykyluokka oli 1,5 %:lla potilaista 0, 15,0 %:lla potilaista 1, 75,9 %:lla potilaista 2 ja 7,5 %:lla potilaista 3. Kaikkiaan 13,7 %:lla potilaista oli levinneisyysasteen IIIB tauti, joka ei ollut hoidettavissa useita hoitomuotoja käsittävällä hoidolla, ja 86,3 %:lla oli levinneisyysasteen IV tauti. Potilaiden kasvainten VENTANA PD-L1 (SP263) -määrityksellä mitatut PD-L1-ilmentymän prosenttiosuudet olivat seuraavat:

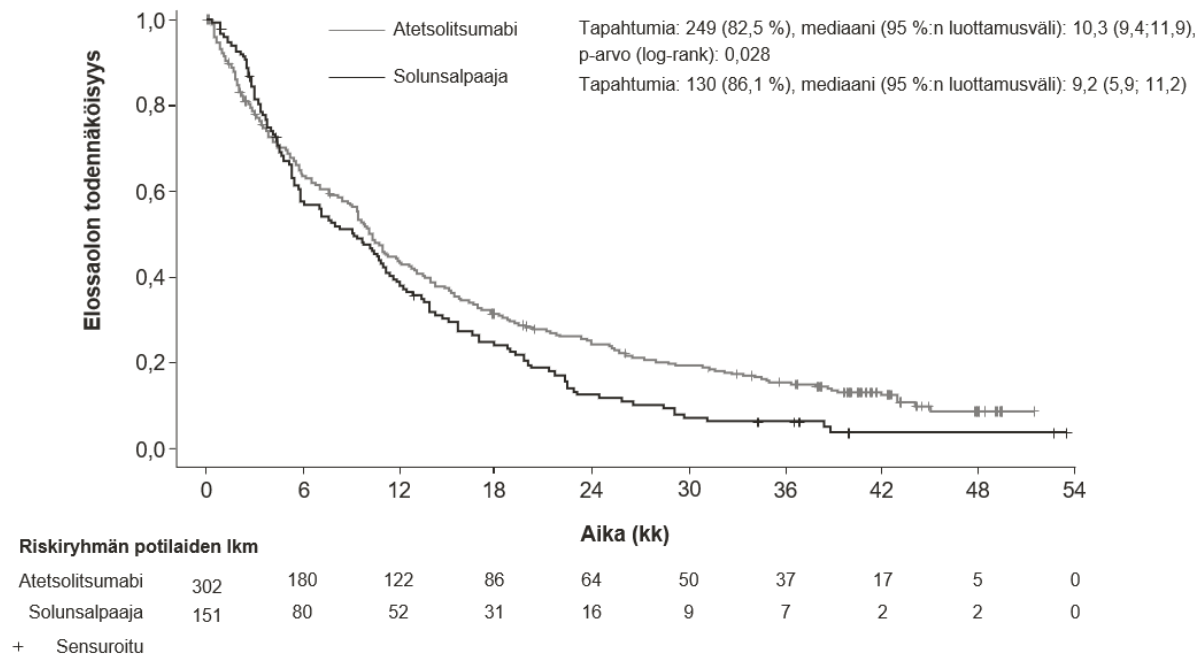
46,8 %:lla potilaista TC < 1 %, 28,7 %:lla potilaista 1–49 % ja 16,6 %:lla potilaista ≥ 50 %, ja 7,9 %:lla potilaista PD-L1-ilmentymän status oli tuntematon.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Kokonaiselossaoloajan lopullisen analyysin ajankohtana seurannan mediaani oli 41,0 kuukautta. Tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 16 ja kuvassa 14.

Taulukko 16: Yhteenveto tehosta ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu (IPSOS)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 302)	Solunsalpaajahoito (n = 151)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Kokonaiselossaoloaika		
Tapahtumien lkm (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk) (95 %:n luottamusväli)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) †	0,78 (0,63, 0,97)	
p-arvo (ositettu log-rank)	p = 0,028	
Toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST 1.1)		
Tapahtumien lkm (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli) †	0,87 (0,70, 1,07)	
Kokonaisvasteisuus (RECIST 1.1)		
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
Objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)		
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
† Arvioitu riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli saatu Coxin mallilla, jossa kovariaattina on hoitoryhmä.		
Ositetussa analyysissä ositetekijöiksi lisättiin histologinen alatyypin, PD-L1:n immunohistokemiallinen status ja etäpesäkkeet aivoissa (kyllä/ei).		

Kuva 14: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joille platinapohjainen solunsalpaajahoito ei sovellu (IPSOS)



Ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoito

Ihon alle annettava lääkemuoto

IMscin001 (BP40657): Satunnaistettu vaiheen Ib/III tutkimus paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa

Vaiheen Ib/III avoin, kansainvälinen, satunnaistettu monikeskustutkimus BP40657 (IMscin001) tehtiin ihon alle annettavan Tecentriq-valmisteen farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi laskimoon annettavaan atetsolitsumabiin verrattuna potilailla, jotka sairastivat paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta ei-pienisoluisista keuhkosyöpää ja jotka eivät olleet altistuneet syövän immuunihoidolle ja joiden aiempi platinaa sisältänyt hoito oli epäonnistunut. IMscin001-tutkimus suunniteltiin osoittamaan atetsolitsumabisyklin 1 (hoitosykliä 2 edeltävä annos) seerumin C_{trough} -arvon ja ihon alle annettavan atetsolitsumabin hoitosykliä 1 mallilla ennustetun AUC_{0-21d} -arvon (AUC -arvo päivinä 0–21) vähintään samanveroisuus (non-inferiority) laskimoon annettavaan atetsolitsumabiin verrattuna (toinen ensisijainen päätetapahtuma). Toissijaisia päätetapahtumia olivat teho (taudin etenemättömyysaika [progression free survival, PFS], kokonaisvasteosuus [objective response rate, ORR], kokonaiselossaoloaika [overall survival, OS], vasteen kesto [duration of response, DOR]) ja turvallisuus.

Osaan 2 (vaihe III) otettiin mukaan yhteensä 371 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 1875 mg ihon alle annettavaa Tecentriq-valmistetta 3 viikon välein tai 1200 mg laskimoon annettavaa atetsolitsumabia 3 viikon välein. Annoksen pienentäminen ei ollut sallittua.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jos jokin seuraavista koski heitä: anamneesissa autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroideista riippuvaisia aivometastaaseja, eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana, systeemisten immunitettia stimuloivien lääkeaineiden antaminen satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana tai systeemisten immunosuppressiivisten lääkitysten antaminen satunnaistamista edeltävien 2 viikon aikana.

län mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 27–85), ja 69 % potilaista oli miehiä. Valtaosa (67 %) potilaista oli valkoihoisia. Noin kahdella kolmasosalla potilaista (65 %) oli ei-levyepiteeliperäinen sairaus, 5 %:lla tiedettiin olevan EGFR-mutaatio, 2 %:lla tiedettiin olevan ALK-geenin uudelleenjärjestäytymä, 40 % oli PD-L1-positiivisia (TC $\geq$ 1 % ja/tai IC $\geq$ 1 %), 16 %:lla oli lähtötilanteessa keskushermostossa etäpesäkkeitä, jotka eivät olleet aktiivisia, 26 %:lla ECOG-suorituskykyluokka oli 0, 74 %:lla ECOG-suorituskykyluokka oli 1, ja useimmat potilaat olivat parhaillaan tai olivat aiemmin olleet tupakkojia (70 %). 80 % oli saanut yhden aiemman hoito-ohjelman.

Ensisijaisen analyysin ajankohtana elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 4,7 kuukautta ja kokonaiselossaoloajan tulokset olivat keskeneräisiä. Ihon alle annettava Tecentriq-valmistetta saaneessa haarassa oli 86 (35 %) kuolemaa, ja laskimoon annettava atetsolitsumabia saaneessa haarassa oli 37 (30 %) kuolemaa. Päivitetty *post hoc* -analyysi tehtiin 9 kuukautta ensisijaisen analyysin jälkeen, jolloin elossaolon seurannan keston mediaani oli 9,5 kuukautta. Yhteenvedo päivitettyjen analyysien tehoa koskevista tuloksista on jäljempänä taulukossa 17.

Taulukko 17. Yhteenvedo päivitetystä tehosta koskevista analyyseistä (IMscin001)

Tehon päätetapahtuma	Ihon alle annettava Tecentriq-valmiste	Laskimoon annettava Tecentriq-valmiste
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteisuus (ORR) (RECIST v1.1)*</i>	n = 245	n = 124
Varmistetun vasteen saaneiden lukumäärä (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95 %:n luottamusväli	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
<i>Tutkijan arvioima etenemättömyysaika (PFS) (RECIST v1.1)*</i>	n = 247	n = 124
Tapahtumien lukumäärä (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
<i>Kokonaiselossaoloaika*</i>	n = 247	n = 124
Tapahtumien lukumäärä (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1

* kuvaavat analyysit

Laskimoon annettava lääkekuoto

OAK (GO28915): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, monikeskustutkimuksessa OAK verrattiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta dosetakseliini paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joiden sairaus oli edennyt platinaa sisältävän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroideista riippuvaisia etäpesäkkeitä aivoissa, potilas oli saanut 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen mukaan tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella tai potilas oli saanut systeemisiä immunitaatioita stimuloivia aineita 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 2 viikon aikana ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisten 36 viikon ajan ja sen jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä arvioitiin prospektiivisesti PDL1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 225 potilasta, ja analyysisuunnitelman mukaisesti 850 ensimmäisenä satunnaistettua potilasta otettiin mukaan ensisijaiseen tehon analyysiin. Satunnaistaminen ositettiin kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PDL1:n ilmentymistason

mukaan, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän mukaan sekä histologian mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai dosetakselia.

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg laskimoon 3 viikon välein. Annoksen pienentäminen ei ollut sallittua. Potilaita hoidettiin, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni. Kaikkien hoidettujen potilaiden hoidon keston mediaani oli dosetakseliryhmässä 2,1 kuukautta ja atetsolitsumabiryhmässä 3,4 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet sekä sairauden lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33–85), ja 61 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (70 %). Noin kolmella potilaalla neljästä oli ei-levyepiteeliperäinen histologia (74 %), 10 %:lla tiedettiin olevan EGFR-mutaatio, 0,2 %:lla tiedettiin olevan ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 10 %:lla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa. Useimmat potilaat olivat parhaillaan tai olivat aiemmin olleet tupakoijia (82 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (37 %) tai 1 (63 %). Seitsemänkymmentäviisi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin vain yhtä platinapohjaista hoitoa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteenveto tämän tutkimuksen keskeisistä tuloksista sekä elossaoloajan mediaani 21 kuukauden seurannassa esitetään taulukossa 18. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät esitetään kuvassa 15. Kuvassa 16 esitetään yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista, jotka osoittavat atetsolitsumabin hyödyn kokonaiselossaoloajan suhteen kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joiden kasvainsoluissa ja immuunisoluissa PD-L1:n ilmentymisen taso on < 1 %.

Taulukko 18. Yhteenvedo hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (PD-L1-statusen suhteen valikoimattomat potilaat)* (OAK)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaoloaika</i>		
Kuolleiden lkm (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	13,8	9,6
95 %:n luottamusväli	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Ositettu [†] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-arvo**	0,0003	
12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	2,8	4,0
95 %:n luottamusväli	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)</i>		
Vasteen saaneiden lkm (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 %:n luottamusväli	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>	n = 58	n = 57
Mediaani (kk)	16,3	6,2
95 %:n luottamusväli	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteosuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

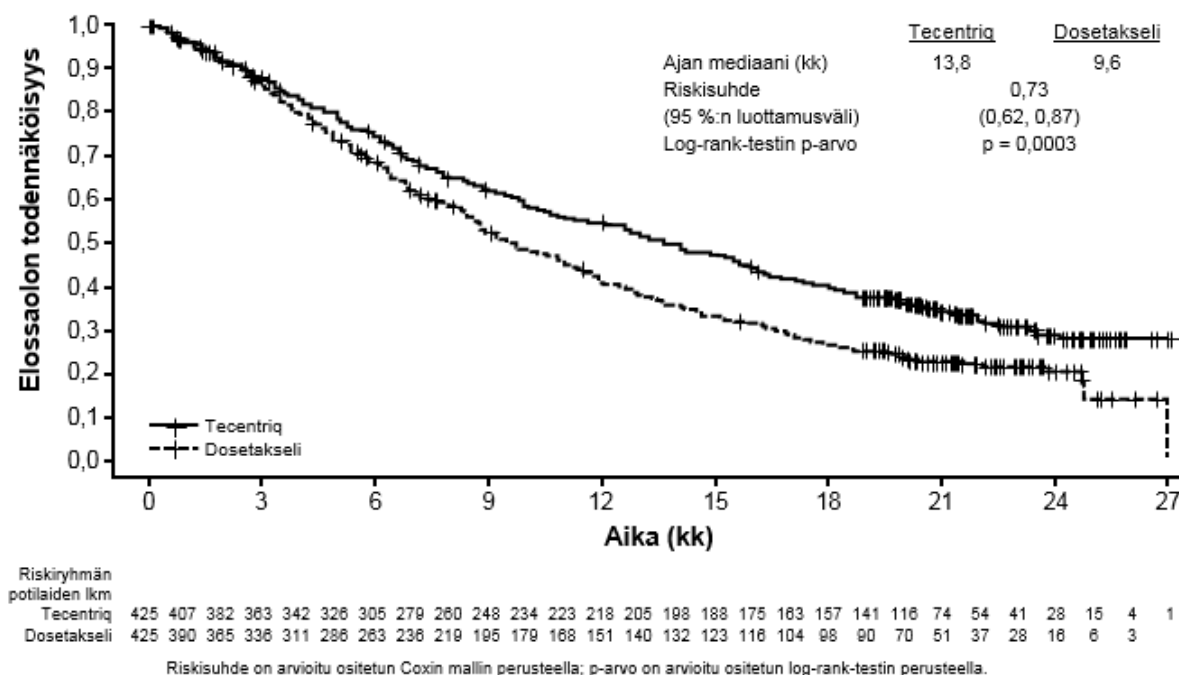
* Primaarianalyysin potilasjoukko, jossa on mukana ensimmäisinä satunnaistetut 850 potilasta.

† Ositettu PD-L1:n ilmentymistaso kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian mukaan.

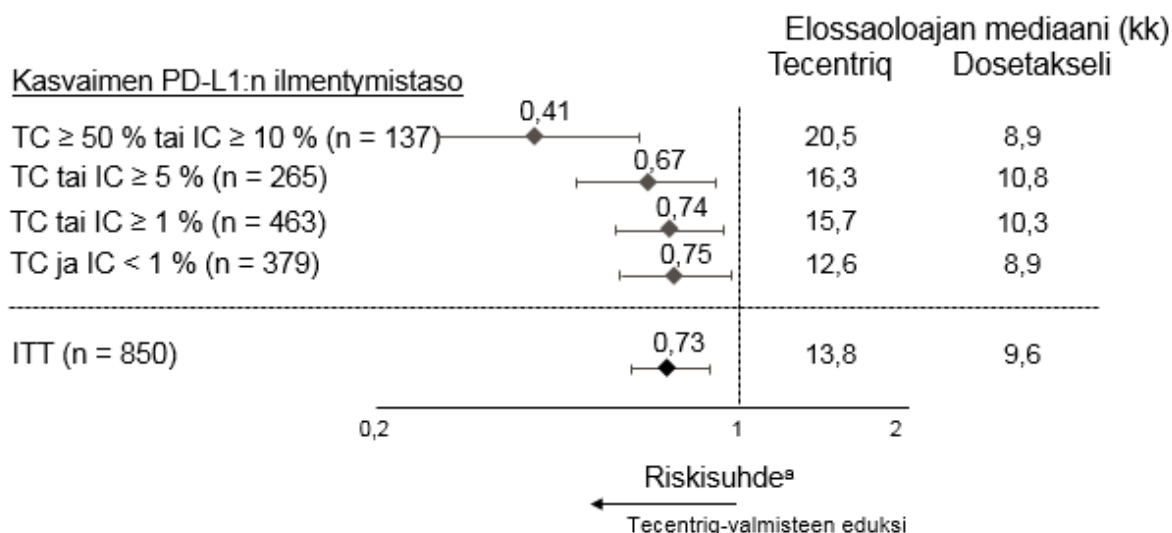
** Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

*** Perustuu Kaplan–Meierin estimaatteihin.

Kuva 15. Primaarianalyysin potilasjoukon (PD-L1-statusu suhteen valikoimattomat potilaat) kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä (OAK)



Kuva 16. Kokonaiselossaoloajan Forest plot alaryhmäanalyysi kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason mukaan primaarianalyysin potilasjoukossa (OAK)



^aITT-potilasjoukon ositettu riskisuhde, ja TC* tai IC** ≥ 1 %. Osittamaton riskisuhde muiden eksploraatiivisten osajoukkojen osalta.

*TC = kasvainsolut, **IC = immuunisolut

Kokonaiselossaoloajan havaittiin parantuneen atetsolitsumabiryhmässä dosetakseliin verrattuna muuta kuin levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (riskisuhde [HR] 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,60, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 15,6 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,2 kuukautta [dosetakseli]) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (HR 0,73, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,98; kokonaiselossaoloajan mediaani 8,9 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 7,7 kuukautta [dosetakseli]). Kokonaiselossaoloajan havaittu piteneminen osoitettiin yhdenmukaisesti kaikissa potilaiden alaryhmissä, myös niillä potilailla, joilla oli

lähtötilanteessa etäpesäkkeitä aivoissa (HR 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,94; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,1 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,9 kuukautta [dosetakseli]) sekä potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,47, 1,08; kokonaiselossaoloajan mediaani 16,3 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 12,6 kuukautta [dosetakseli]). Potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita, atetsolitsumabin ei todettu parantavan kokonaiselossaoloaikaa dosetakseliin verrattuna (HR 1,24, 95 %:n luottamusväli: 0,71, 2,18; kokonaiselossaoloajan mediaani 10,5 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 16,2 kuukautta [dosetakseli]).

Atetsolitsumabihoidossa havaittiin dosetakseliin verrattuna pidempi aika potilaan raportoimaan rintakehässä tuntuneen kivun pahenemiseen, jota mitattiin EORTC QLQ-LC13 elämänlaatumittarilla (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,49, 1,05; kummassakaan hoitohaarassa ei saavutettu mediaania). Aika keuhkosityövän muiden oireiden (eli yskä, hengenahdistus ja käsi-/hartiakipu) EORTC QLQ-LC13 elämänlaatumittarilla mitattuun pahenemiseen oli atetsolitsumabilla ja dosetakselilla samanpituisen. Koska tutkimuksen koeasetelma oli avoin, tulosten tulkinnassa pitää olla varovainen.

POPLAR (GO28753): Satunnaistettu vaiheen II tutkimus solunsalpaajahoitoa saaneilla paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

GO28753 (POPLAR) oli vaiheen II kansainvälinen, satunnaistettu, avoin kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteensä 287 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu) tai dosetakselia (75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni). Potilaat satunnaistettiin immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason, aiempien solunsalpaajahoidojen lukumäärän ja histologian perusteella. Päivitetty analyysi osoitti, kun oli havaittu yhteensä 200 kuolemaa ja kun elossaolon seurannan mediaani oli 22 kuukautta, että atetsolitsumabihoidon saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoa saaneiden 9,7 kuukauteen (HR 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,92). Kokonaisvasteosuus oli 15,3 % [atetsolitsumabi] vs. 14,7 % [dosetakseli], ja objektiivisen vasteen keston mediaani oli atetsolitsumabihoidossa 18,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoidon 7,2 kuukauteen.

Pienisoluinen keuhkosityöpä

Laskimoon annettava lääkekuoto

IMpower133 (GO30081): Satunnaistettu vaiheen I/III tutkimus levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito karboplatiinin ja etoposidin kanssa

Vaiheen I/III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (IMpower133) arvioitiin atetsolitsumabin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja, aiemmin ollut autoimmuunisairaus, jos potilas oli saanut heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneen 1 viikon aikana. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen päivän jälkeen 6 viikon välein ensimmäisten 48 viikon ajan, ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Jos potilas täytti sovitut kriteerit ja halusi hoitoa taudin etenemisen jälkeenkin, kasvain arvioitiin 6 viikon välein, kunnes hoito lopetettiin.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 403 potilasta, jotka satunnaistettiin (1:1) saamaan toista taulukossa 19 kuvatuista hoitovaihtoehdoista. Satunnaistaminen ositettiin sukupuolen, ECOG-suorituskyvyn ja aivometastaasien esiintymisen mukaan.

Taulukko 19. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower133)

Hoito-ohjelma	Induktiohoito (neljä 21 päivän pituista hoitosykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän pituisia hoitosyklejä)
A	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a + karboplatiini (AUC 5) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Atetsolitsumabi (1200 mg) ^a
B	Lumelääke + karboplatiini (AUC 5) ^b + etoposidi (100 mg/m ²) ^{b,c}	Lumelääke

^aAtetsolitsumabia annettiin, kunnes kliininen hyöty tutkijan arvion mukaan loppui

^bKarboplatiinia ja etoposidia annettiin siihen saakka, kunnes jokin seuraavista toteutui: 4 hoitosykliä annettu kokonaan, tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä

^cEtoposidia annettiin jokaisen hoitosyklin päivinä 1, 2 ja 3

Tutkimuspotilasjoukon demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitoharojen välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 26–90 vuotta), ja 10 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Valtaosa potilaista oli miehiä (65 %) ja valkoihoisia (80 %). 9 %:lla potilaista oli aivometastaaseja, ja suurin osa potilaista oli parhaillaan tai oli aiemmin ollut tupakkoijia (97 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (35 %) tai 1 (65 %).

Primaarianalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 13,9 kuukautta. Kokonaiselossaolon havaittiin pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi atetsolitsumabin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmää käytettäessä vertailuhaaraan verrattuna (riskisuhde = 0,70, 95 %:n luottamusväli: 0,54, 0,91; kokonaiselossaolon mediaani 12,3 kuukautta vs. 10,3 kuukautta). Kokonaiselossaolon eksploratiivisessa loppuanalyysissä, jossa seuranta-aika oli pidempi (mediaani: 22,9 kuukautta), kummankin hoitoharan kokonaiselossaolon mediaani oli muuttumaton kokonaiselossaolon primaariin välianalyysiin nähden. Taulukossa 20 esitetään yhteenveto taudin etenemättömyysajan, kokonaisvasteosuuden ja vasteen keston tulosten primaarianalyysistä sekä kokonaiselossaolon eksploratiivisen loppuanalyysin tuloksista. Kuvissa 17 ja 18 esitetään kokonaiselossaolon ja taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät. Tiedot potilaista, joilla oli aivometastaaseja, ovat liian suppeita, jotta niistä voisi tehdä päätelmiä tästä potilasjoukosta.

Taulukko 20. Yhteenvedo hoidon tehosta (IMpower133)

Keskeiset hoidon tehoa koskevat päätetapahtumat	Hoitoaara A (atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi)	Hoitoaara B (lumelääke + karboplatiini + etoposidi)
<i>Muut ensisijaiset päätetapahtumat</i>		
<i>Kokonaiselossaolon analyysi*</i>	n = 201	n = 202
Kuolemien lkm (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	12,3	10,3
95 %:n luottamusväli	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-arvo	0,0154	
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	51,9	39,0
<i>Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1) **</i>	n = 201	n = 202
Tapahtumien lkm (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	5,2	4,3
95 %:n luottamusväli	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-arvo	0,0170	
6 kk:n etenemättömyysaika (%)	30,9	22,4
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	12,6	5,4
<i>Muut päätetapahtumat</i>		
<i>Kokonaisvasteisuus (tutkijan arvio; RECIST 1.1)** ^</i>	n = 201	n = 202
Vasteen saaneiden lkm (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 %:n luottamusväli	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>Vasteen kesto (tutkijan arvio; RECIST 1.1)** ^</i>	n = 121	n = 130
Mediaani (kk)	4,2	3,9
95 %:n luottamusväli	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

[‡] Ositus perustuu sukupuoleen ja ECOG-suorituskykyyn

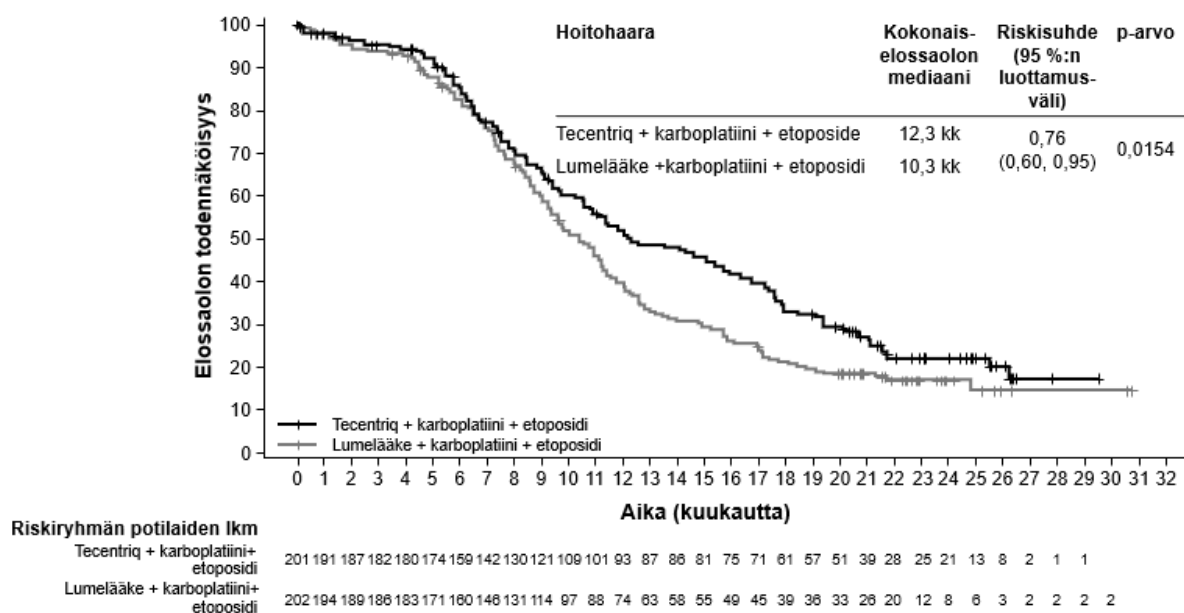
* Kokonaiselossaolon eksploratiivinen loppuanalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämääränä 24. tammikuuta 2019

** Taudin etenemättömyysajan, kokonaisvasteisuuden ja vasteen keston analyysit kliinisten tietojen keruun katkaisupäivämääränä 24. huhtikuuta 2018

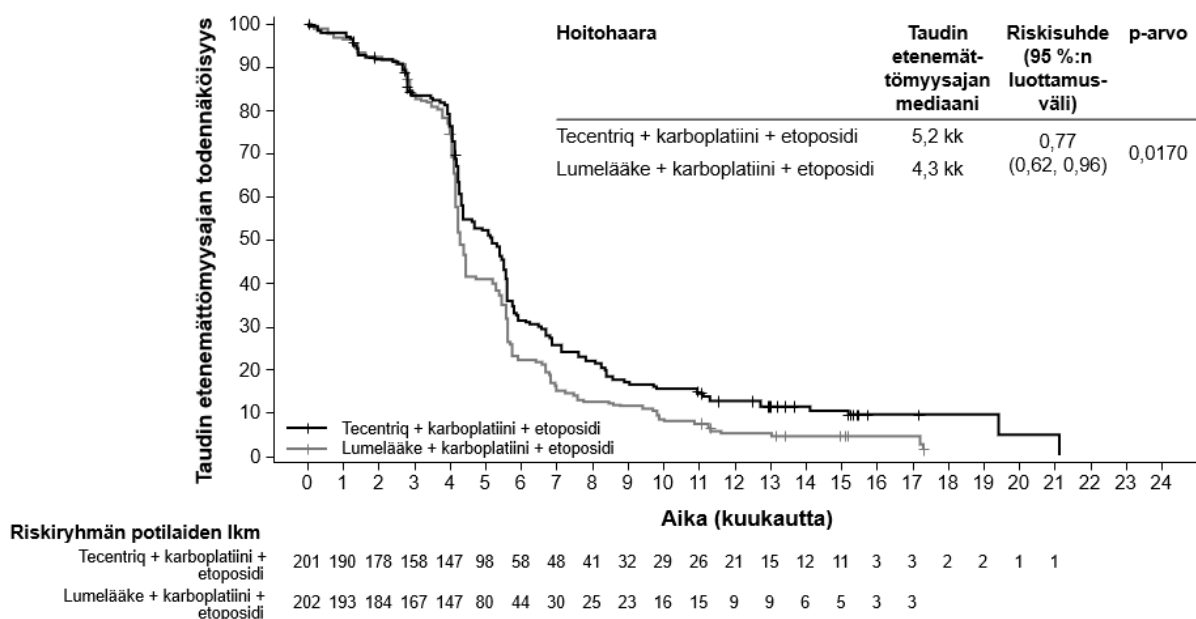
*** Tarkoitettu vain havainnollistamiseen

^ Vahvistettu kokonaisvasteisuus ja vasteen kesto ovat eksploratiivisia päätetapahtumia

Kuva 17. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät (IMpower133)



Kuva 18. Taudin etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät (IMpower133)



Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Laskimoon annettava lääkekuoto

IMpassion130 (WO29522): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen tautiin

Vaiheen III kaksoissokkoutettu, kahden hoitohaaran kansainvälinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus (IMpassion130) tehtiin atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, joka ei ollut poistettavissa leikkauksella, ja jotka eivät olleet saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin. Potilaiden piti soveltua taksaanimonoterapiaan (eli ei taudin nopeaa kliinistä etenemistä, henkeä uhkaavia viskeraalisia etäpesäkkeitä eikä tarvetta oireiden

ja/tai taudin saamiseen nopeasti hallintaan). Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, jotka olivat viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana saaneet aiemmin solunsalpaajia neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona, joilla oli aiemmin ollut autoimmuunisairaus, jotka olivat saaneet 4 viikon kuluessa ennen satunnaistamista elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, jotka olivat saaneet 4 viikon kuluessa systeemisiä immuniteettia stimuloivia lääkeaineita tai 2 viikon kuluessa ennen satunnaistamista systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita, eikä potilaita, joilla oli hoitamaton, oireinen tai kortikosteroideista riippuvainen etäpesäke aivoissa. Kasvain arvioitiin hoitosyklin 1 päivän 1 jälkeen 8 viikon ($\pm$ 1 viikon) välein ensimmäisten 12 kuukauden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon ($\pm$ 1 viikon) välein.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 902 potilasta, ja ositus perustui maksametastaasien esiintymiseen, aiempaan taksaanihoitoon ja PD-L1:n ilmentymiseen kasvaimeen infiltroivien immuunisolujen pinnalla (PD-L1-värjäytyviä kasvaimeen infiltroivia immuunisoluja < 1 %:lla kasvaimen alueesta vs. ≥ 1 %:lla kasvaimen alueesta), joka selvitettiin VENTANA PD-L1 (SP142) määrittelyksellä.

Potilaat satunnaistettiin saamaan 840 mg atetsolitsumabia tai lumevalmistetta infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15 yhdistelmänä nab-paklitakselin (100 mg/m^2) kanssa, jota annettiin infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Potilaat saivat hoitoa, kunnes tauti eteni radiologisesti RECIST v1.1 kriteerien perusteella tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Atetsolitsumabihoitoa voitiin jatkaa sen jälkeen, kun nab-paklitakselihoito oli lopetettu sen vuoksi, että ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Jokaisessa hoitohaarassa hoitosyklien lukumäärän mediaani oli atetsolitsumabin osalta 7 ja nab-paklitakselin osalta 6.

Tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaaarojen kesken. Valtaosa potilaista oli naisia (99,6 %), ja 67,5 % oli valkoihoisia ja 17,8 % oli aasialaisia. Iän mediaani oli 55 vuotta (vaihteluväli: 20–86 vuotta). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (58,4 %) tai 1 (41,3 %). Lähtötilanteessa kaikkiaan 41 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, 27 %:lla oli etäpesäkkeitä maksassa ja 7 %:lla oli oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa. Noin puolet potilaista oli saanut (neo)adjuvanttihoitona jotakin taksaania (51 %) tai antrasykliiniä (54 %). Potilaiden demografiset ominaisuudet ja potilaiden kasvaimen PD-L1:n ilmentymä ≥ 1 % lähtötilanteessa olivat yleisesti laajempaa tutkimuspotilasjoukkoa edustavia.

Muita ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat tutkijan RECIST v1.1 kriteerien perusteella arvioima taudin etenemättömyysaika (PFS) hoitoaikeen mukaisessa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukossa ja potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, sekä kokonaiselossaolo (overall survival, OS) hoitoaikeen mukaisessa potilasjoukossa ja potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaisvasteosuus (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DOR) RECIST v1.1 kriteerien perusteella.

IMpassion130-tutkimuksen taudin etenemättömyysaika, kokonaisvasteosuutta ja vasteen kestoa koskevista tuloksista potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 % taudin etenemättömyysajan loppuanalyysin ajankohtana ja joiden elossaoloa seurattiin enimmillään 13 kuukauden ajan (mediaani), esitetään yhteenveto taulukossa 21 sekä taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meierin käyrät kuvassa 19. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli < 1 %, ei todettu taudin etenemättömyysajan pidentymistä, kun nab-paklitakseliin lisättiin atetsolitsumabi (riskisuhde 0,94, 95 %:n luottamusväli 0,78, 1,13).

Niiden potilaiden kokonaiselossaolosta, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 %, tehtiin loppuanalyysi, kun seurannan kesto oli enimmillään 19,12 kuukautta (mediaani). Kokonaiselossaolon tulokset esitetään taulukossa 21, ja Kaplan-Meierin käyrät esitetään kuvassa 20. Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli < 1 %, ei todettu kokonaiselossaolon pidentymistä, kun nab-paklitakseliin lisättiin atetsolitsumabi (riskisuhde 1,02, 95 %:n luottamusväli 0,84, 1,24).

Potilaista, joilla PD-L1:n ilmentymä oli $\geq 1\%$, tehtiin eksploratiivinen alaryhmäanalyysi, jossa selvitettiin aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa, BRCA1/2:n mutaatioita ja oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa lähtötilanteessa.

Aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa saaneiden potilaiden ($n = 242$) taudin ensisijaisen (lopullisen) etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,79 ja lopullisen kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,77, kun taas potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa (neo)adjuvanttihoitoa ($n = 127$), taudin ensisijaisen (lopullisen) etenemättömyysajan (PFS) riskisuhde oli 0,44 ja lopullisen kokonaiselossaolon riskisuhde oli 0,54.

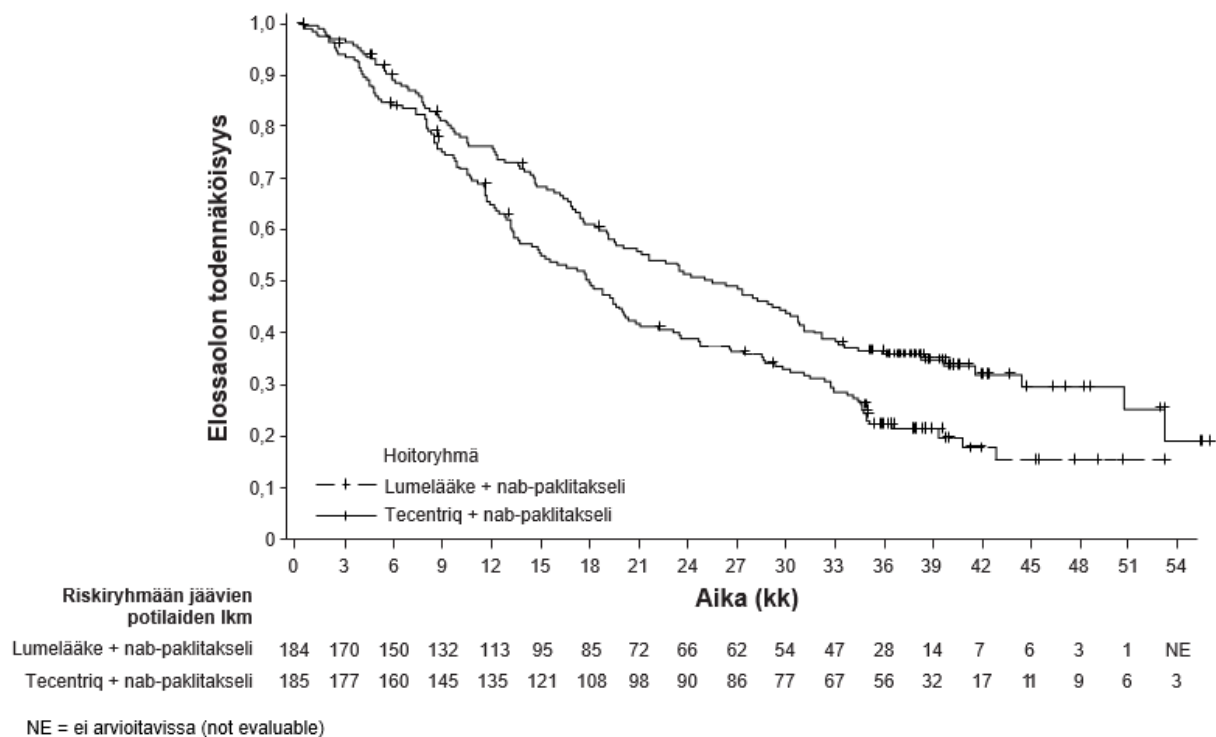
IMpassion130-tutkimuksessa testatuista 614 potilaasta 89 potilaalla (15 %) oli patogeenisia BRCA1/2:n mutaatioita. Alaryhmässä, jossa potilailla oli PD-L1+/BRCA1/2-mutaatio, 19 potilasta sai atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmää ja 26 potilasta sai lumelääkkeen ja nab-paklitakselin yhdistelmää. Eksploratiivisen analyysin perusteella, kun pieni otoskoko otetaan huomioon, BRCA1/2-mutaatio ei näytä vaikuttavan atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmästä taudin etenemättömyysajan (PFS) suhteen saatavaan kliiniseen hyötyyn.

Tehosta potilaille, joilla oli lähtötilanteessa oireettomia etäpesäkkeitä aivoissa, ei ole näyttöä, mutta hoidettujen potilaiden lukumäärä oli pieni. Taudin etenemättömyysajan mediaani oli atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmää saaneessa haarassa ($n = 15$) 2,2 kuukautta verrattuna 5,6 kuukauteen lumelääkkeen ja nab-paklitakselin yhdistelmää saaneessa haarassa ($n = 11$) (riskisuhde 1,40; 95 %:n luottamusväli 0,57, 3,44).

Taulukko 21. Yhteenveto hoidon tehosta potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymä oli ≥ 1 % (IMpassion130)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli	Lumelääke + nab-paklitakseli
<i>Ensisijaiset tehon päätetapahtumat</i>	n = 185	n = 184
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1) – primaarianalyysi³</i>		
Tapahtumien lkm (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	7,5	5,0
95 %:n luottamusväli	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-arvo ¹	< 0,0001	
12 kuukauden etenemättömyysaika (%)	29,1	16,4
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1) – päivitetty eksploraatiivinen analyysi⁴</i>		
Tapahtumien lkm (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	7,5	5,3
95 %:n luottamusväli	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,63 (0,50–0,80)	
p-arvo ¹	< 0,0001	
12 kuukauden etenemättömyysaika (%)	30,3	17,3
<i>Kokonaiselossaolo^{1,2,5}</i>		
Kuolemien lkm (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	25,4	17,9
95 %:n luottamusväli	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Ositettu riskisuhde‡ (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteisuus (RECIST 1.1)³</i>	n = 185	n = 183
Vasteen saaneiden lkm (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 %:n luottamusväli	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Täydellisen vasten saaneiden lkm (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Stabiiliin taudin saavuttaneiden lkm (%)	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

Kuva 20. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (potilaat, joilla PD-L1:n ilmentymä ≥ 1 %) (IMpassion130)



EORTC QLQ-C30 kyselyllä mitattu aika potilaan raportoiman yleisen terveydentilan / terveyteen liittyvän elämänlaadun huononemiseen (≥ 10 pisteen pitkäkestoinen vähenemä lähtötilanteen pisteistä) oli kummassakin hoitoryhmässä samankaltainen, mikä osoittaa sen, että lähtötilanteen terveyteen liittyvä elämänlaatu säilyi kaikilla potilailla ennallaan yhtä pitkään.

Hepatosellulaarinen karsinooma

Laskimoon annettava lääkemuoto

IMbrave150 (YO40245): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus yhdistelmähoidosta bevasitsumabin kanssa leikkauksessa poistettavaksi soveltumatonta hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet systeemistä hoitoa

Vaiheen III satunnaistetussa, kansainvälisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa (IMbrave150) arvioitiin atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ja/tai leikkauksessa poistettavaksi soveltumaton hepatosellulaarinen karsinooma ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Yhteensä 501 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg) ja 15 mg/kg bevasitsumabia 3 viikon välein infuusiona laskimoon tai 400 mg sorafenibia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Satunnaistaminen ositettiin maantieteellisen alueen, makrovaskulaarisen infiltraation ja/tai maksan ulkopuolelle leviämisen, lähtötilanteen α -fetoproteiinipitoisuuden (AFP) ja ECOG-suorituskykyluokan mukaan. Kummankin haaran potilaat saivat hoitoa, kunnes siitä ei enää saatu kliinistä hyötyä tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaiden oli mahdollista lopettaa joko atetsolitsumabin tai bevasitsumabin käyttö (esim. haittatapahtumien vuoksi) ja jatkaa hoitoa yhdellä lääkeaineella, kunnes yhdestä lääkeaineesta ei enää saatu kliinistä hyötyä tai ilmaantui siihen liittyvää toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joiden sairaus ei ollut parannettavissa tai eteni kirurgisten ja/tai lokoregionaalisten hoitojen jälkeen ja joiden Child-Pugh luokka oli A ja ECOG-suorituskykyluokka oli 0/1 ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa. Verenvuoto

(mukaan lukien kuolemaan johtavat tapahtumat) on bevasitsumabin tunnettu haittavaikutus, ja maha-suolikanavan alkuosan verenvuodot ovat hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla yleinen ja hengenvaarallinen komplikaatio. Potilailta oli näin ollen tutkittava suonikohjut hoitoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana, ja jos heillä oli verenvuotoa suonikohjuista hoitoa edeltävien 6 kuukauden aikana, hoitamattomia tai riittämättömästi hoidettuja suonikohjuja, joihin liittyi verenvuotoa tai suuri verenvuotoriski, heitä ei otettu tutkimukseen mukaan. Jos potilaalla oli aktiivinen B-hepatiitti, edellytyksenä olivat hepatiitti B viruksen DNA-pitoisuus < 500 IU/ml tutkimushoidon aloittamista edeltävien 28 päivän aikana sekä tavanomainen hoito hepatiitti B virusinfektioon vähintään 14 päivän ajan ennen tutkimukseen mukaan tuloa ja koko tutkimuksen ajan.

Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan myöskään, jos jokin seuraavista koski heitä: keskivaikea tai vaikea askites, anamneesissa maksaenkefalopatia, tiedossa oleva fibrolamellaarinen hepatosellulaarinen karsinooma, sarkooman kaltainen hepatosellulaarinen karsinooma, sekamuotoinen kolangiokarsinooma ja hepatosellulaarinen karsinooma, aktiivinen hepatiitti B- ja C yhteisinfektio, anamneesissa autoimmuunisairaus, rokotus eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana, immuunijärjestelmää vahvistavien lääkeaineiden systeeminen käyttö satunnaistamista edeltävien 4 viikon aikana tai immuunijärjestelmää lamaavien lääkevalmisteiden systeeminen käyttö satunnaistamista edeltävien 2 viikon aikana, hoitamattomia tai kortikosteroidiriippuvaisia metastaaseja aivoissa. Kasvain tutkittiin 1. hoitosyklin 1 päivästä lähtien ensimmäisten 54 viikon ajan 6 viikon välein ja sen jälkeen 9 viikon välein.

Tutkimuspotilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli: 26–88 vuotta), ja 83 % oli miehiä. Valtaosa potilaista oli aasialaisia (57 %) ja valkoihoisia (35 %). Potilaista 40 % oli Aasiasta (muualta kuin Japanista), ja 60 % oli muualta maailmasta. Noin 75 %:lla potilaista oli makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai tauti oli levinnyt maksan ulkopuolelle, ja 37 %:lla α fetoproteiinipitoisuus oli lähtötilanteessa ≥ 400 ng/ml. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (62 %) tai 1 (38 %). Hepatosellulaarisen karsinooman ensisijainen riskitekijä oli 48 %:lla potilaista hepatiitti B virusinfektio, 22 %:lla potilaista hepatiitti C virusinfektio ja 31 %:lla potilaista muu kuin virustauti. Hepatosellulaarinen karsinooma luokiteltiin 82 %:lla potilaista BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) luokaksi C, 16 %:lla potilaista BCLC-luokaksi B ja 3 %:lla potilaista BCLC-luokaksi A.

Muut ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat kokonaiselossaolo ja riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti arvioima etenemättömyysaika. Primaarianalyysin ajankohtana potilaiden elossaolon seuranta-aika oli 8,6 kuukautta (mediaani). Tiedot osoittivat, että kokonaiselossaolo ja etenemättömyysaika olivat atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmän käytössä riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella pidentyneet tilastollisesti merkitsevästi sorafenibiini verrattuna. Myös varmistetun kokonaisvasteosuuden (ORR) havaittiin riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaisesti tekemän arvion sekä hepatosellulaarista karsinoomaa koskevien muunnettujen RECIST-kriteerien (mRECIST) perusteella pidentyneen tilastollisesti merkitsevästi. Yhteenveto primaarianalyysin keskeisistä tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 22.

Päivitetty tehon deskriptiivinen analyysi tehtiin, kun elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 15,6 kuukautta. Kokonaiselossaolon mediaaniaika oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 19,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 17,0, 23,7) verrattuna sorafenibiiniharahan 13,4 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 11,4, 16,9) ja riskisuhde (HR) oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,85). Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima etenemättömyysajan mediaani oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 6,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,8, 8,6) verrattuna sorafenibiiniharahan 4,3 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 4,0, 5,6) ja riskisuhde (HR) oli 0,65 (95 %:n luottamusväli: 0,53, 0,81).

Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 29,8 % (95 %:n luottamusväli: 24,8, 35,0) ja sorafenibiiniharassa 11,3 % (95 %:n luottamusväli: 6,9, 17,3). Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima objektiivisen

vasteen kesto varmistetun vasteen saaneilla oli atetsolitsumabin ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneessa haarassa 18,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 14,6, ei arvioitavissa) verrattuna sorafenibihaaran 14,9 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 4,9, 17,0).

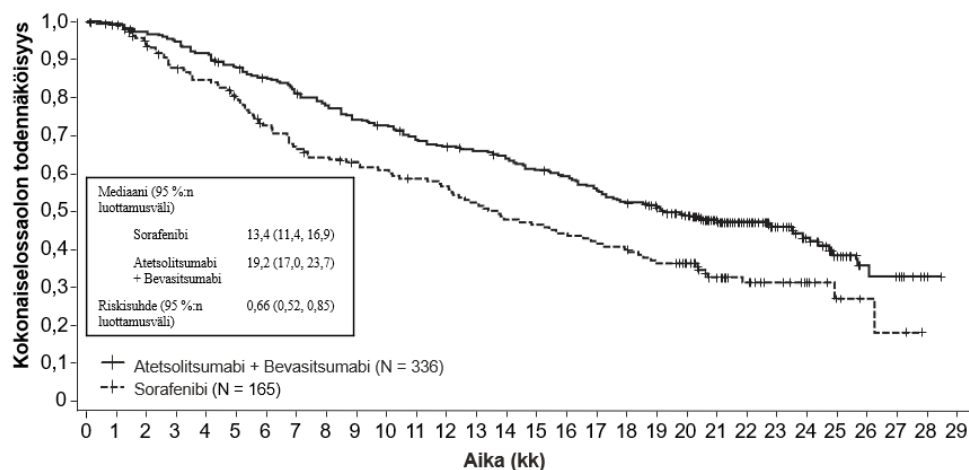
Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-käyrät (päivitetty analyysi) esitetään kuvassa 21 ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät (primaarianalyysi) esitetään kuvassa 22.

Taulukko 22. Yhteenveto tehosta (IMbrave150-tutkimuksen primaarianalyysi)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + bevasitsumabi		Sorafenibi
Kokonaiselossaolo	n = 336		n = 165
Kuolemien lkm (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kuukautta)	NE		13,2
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)		(10,4, NE)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,58 (0,42, 0,79)		
p-arvo ¹	0,0006		
6 kuukauden kokonaiselossaolo (%)	84,8 %		72,3 %
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima etenemättömyysaika (RECIST 1.1)	n = 336		n = 165
Tapahtumien lkm (%)	197 (58,6 %)		109 (66,1 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	6,8		4,3
95 %:n luottamusväli	(5,8, 8,3)		(4,0, 5,6)
Ositettu riskisuhde [‡] (95 %:n luottamusväli)	0,59 (0,47, 0,76)		
p-arvo ¹	< 0,0001		
6 kuukauden etenemättömyysaika	54,5 %		37,2 %
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST 1.1)	n = 326		n = 159
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	89 (27,3 %)		19 (11,9 %)
95 %:n luottamusväli	(22,5, 32,5)		(7,4, 18,0)
p-arvo ²	< 0,0001		
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	18 (5,5 %)		0
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	71 (21,8 %)		19 (11,9 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	151 (46,3 %)		69 (43,4 %)
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST 1.1)	n = 89		n = 19
Mediaani (kuukautta)	NE		6,3
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)		(4,7, NE)
Vaihteluväli (kuukautta)	(1,3+, 13,4+)		(1,4+, 9,1+)

Keskeiset tehon päätetapahtumat	Atetsolitsumabi + bevasitsumabi	Sorafenibi
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima kokonaisvasteosuus (HCC mRECIST)	n = 325	n = 158
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95 %:n luottamusväli	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
p-arvo ²	< 0,0001	
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
Riippumattoman arviointilautakunnan arvioima objektiivisen vasteen kesto (HCC mRECIST)	n = 108	n = 21
Mediaani (kuukautta)	NE	6,3
95 %:n luottamusväli	(NE, NE)	(4,9, NE)
Vaihteluväli (kuukautta)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
[‡] Ositettu maantieteellisen alueen mukaan (Aasia, pois lukien Japani vs muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs. ei) ja lähtötilanteen α -fetoproteiinipitoisuus (< 400 vs. $\geq$ 400 ng/ml)		
1. Perustuu kaksitahoiseen ositettuun log-rank-testiin		
2. Nimelliset p-arvot perustuvat kaksitahoiseen Cochran-Mantel-Haenszelin testiin		
+ Tarkoittaa sensuroitua arvoa		
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma; NE = ei arvioitavissa (not estimable)		

Kuva 21. Kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMbrave150-tutkimuksen päivitetty analyysi)

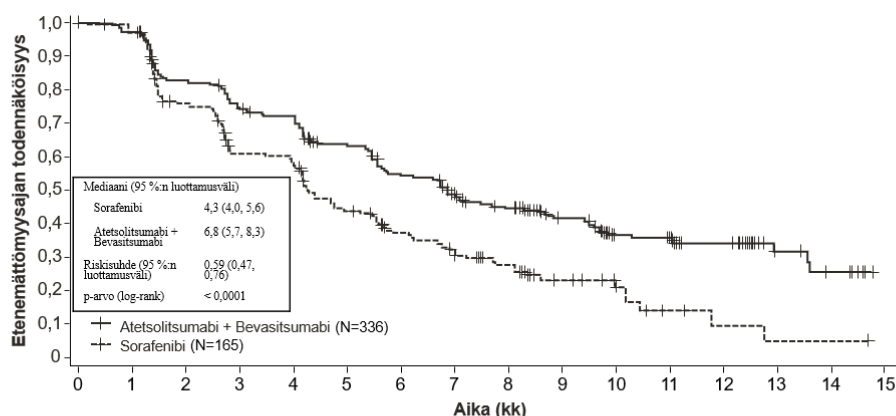


Riskiryhmän potilaiden lkm

Atetsolitsumabi + Bevasitsumabi 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
Sorafenibi 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

Riskisuhde saatu ositetusta analyysistä. Ositustekijöitä ovat maantieteellinen alue (Aasia, pois lukien Japani vs. muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs ei) ja AFP-arvo (< 400 vs $\geq$ 400 ng/ml) IxRS-järjestelmän avulla tehdyssä seulonnassa.

Kuva 22. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 kriteerien mukaan arvioiman etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMbrave150-tutkimuksen primaarianalyysi)



Riskiryhmän potilaiden lkm

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

Riskisuhde ja p-arvo saatu ositetusta analysista.

Ositustekijöitä ovat maantieteellinen alue (Aasia, pois lukien Japani vs. muu maailma), makrovaskulaarinen infiltraatio ja/tai leviäminen maksan ulkopuolelle (kyllä vs ei) ja AFP-arvo (< 400 vs >= 400 ng/ml) lXRS-järjestelmän avulla tehdyssä seulonnassa.

Hoidon teho iäkkäillä

Atetsolitsumabimonoterapiaa saavien ≥ 65 -vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei yleisesti havaittu hoidon tehoa koskevia eroja. IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi atetsolitsumabin heikompi teho potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa.

Tutkimuksista IMpower150, IMpower133, IMpower110 ja IMscin001 saadut tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaita ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä.

Pediatriset potilaat

Laskimoon annettava lääkemuoto

Varhaisvaiheen avoin monikeskustutkimus tehtiin atetsolitsumabihoidon turvallisuuden ja farmakokinetiikan selvittämiseksi; tutkimuksessa oli mukana pediatria (< 18 vuotta, n = 69) ja nuoria aikuisia potilaita (18–30 vuotta, n = 18), joilla oli uusiutuneita tai eteneviä kiinteitä kasvaimia sekä Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma. Potilaat saivat hoitoa atetsolitsumabiannoksilla 15 mg/kg laskimoon 3 viikon välein (ks. kohta 5.2).

Ihon alle annettava lääkemuoto

Tecentriq-injektionesteellä ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia pediatriisilla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Atetsolitsumabin mallilla ennustetut altistusmittarit, kun IMscin001-tutkimuksessa annettiin 1875 mg ihon alle annettavaa Tecentriq-valmistetta 3 viikon välein ja laskimoon annettavaa atetsolitsumabia (1200 mg 3 viikon välein), esitetään taulukossa 21.

Atetsolitsumabisyklin 1 C_{trough} -arvo (eli ennen hoitosyklin 2 annosta) osoitti atetsolitsumabin vähintään samanveroiseksi (non-inferiority) käytettäessä Tecentriq-injektionestettä ja laskimoon annettavaa atetsolitsumabia, ja geometrisen keskiarvon suhde oli 1,05 (90 %n luottamusväli: 0,88–1,24).

Hoitosykliässä 1 mallilla ennustetun AUC_{0-21d} -arvon (AUC-arvo päivinä 0–21) geometrisen keskiarvon suhde oli 0,87 (90 %:n luottamusväli: 0,83–0,92).

Suurin systeeminen kertymissuhde käytettäessä Tecentriq-injektionestettä annostuksena 1875 mg kolmen viikon välein on 2,2.

Mallilla ennustetut vakaan tilan C_{trough} - ja AUC-arvot olivat verrannolliset ihon alle annettavan Tecentriq-valmisteen ja laskimoon annettavan atetsolitsumabin välillä (ks. taulukko 23). Farmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että vakaa tila saavutetaan 6–9 viikon kuluttua usean annoksen antamisesta.

Taulukko 23. Mallilla ennustettu atetsolitsumabialtistus (geometrinen keskiarvo ja 5.–95. prosenttiilit) ihon alle tai laskimoon tapahtuneen atetsolitsumabin annon jälkeen

Parametri	Ihon alle annettava Tecentriq-valmiste	Laskimoon annettava atetsolitsumabi
Vakaan tilan C_{trough} -arvo ^a (mikrog/ml)	205 (70,3–427)	179 (98,4–313)
Vakaan tilan AUC-arvo ^a (mikrog/ml•vrk)	6163 (2561–11340)	6107 (3890–9334)

^a Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuva mallilla ennustettu altistus

Imeytyminen

Tecentriq-injektioneste annetaan injektiona ihon alle.

Hoitosyklin 1 tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella IMscin001-tutkimuksen satunnaistetusta osiosta absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 61 %, ja ensimmäisen asteen imeytymisvakio (K_a) on 0,37 (1/vrk).

Seerumissa havaitun atetsolitsumabin huippupitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo oli 189 mikrog/ml, ja seerumin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani oli 4,5 vuorokautta.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että tyyppillisen potilaan keskustilan jakautumistilavuus on 3,28 l ja tilavuus vakaassa tilassa on 6,91 l.

Biotransformaatio

Atetsolitsumabin metaboliaa ei ole suoranaisesti tutkittu. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että atetsolitsumabin puhdistuma on 0,200 l/vrk ja tyyppillinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 27 vuorokautta.

Erityispopulasryhmät

Seuraavilla tekijöillä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin ja altistus–vasteanalyysin perusteella ole vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan: ikä (21–89 vuotta), maantieteellinen alue, etninen tausta, munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta, kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso tai ECOG-suorituskykyluokka. Painolla, sukupuolella, vasta-ainepositiivisuudella, albumiinipitoisuuksilla ja kasvaintaakalla on tilastollisesti merkitsevä, mutta ei kliinisesti oleellista vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan. Annosmuutoksia ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti iäkkäillä potilailla. Iän vaikutusta atetsolitsumabin farmakokineetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Iän ei todettu olevan merkittävä laskimoon annettavan atetsolitsumabin farmakokineetiikkaan vaikuttava yhteismuuttuja, mikä perustuu iältään 21–89-vuotiaaseen (n = 472) potilasjoukkoon, jonka iän mediaani oli 62 vuotta. Atetsolitsumabin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, jos potilaan ikä oli < 65 vuotta (n = 274), 65–75 vuotta (n = 152) tai > 75 vuotta (n = 46) (ks. kohta 4.2).

Ihon alle annettavan atetsolitsumabin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti oleellisia eroja niiden potilaiden välillä, jotka olivat iältään < 65-vuotiaita (n = 138), 65–75-vuotiaita (n = 89) tai > 75-vuotiaita (n = 19).

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tulokset pediatriassa (< 18 vuotta, n = 69) ja nuorilla aikuisilla potilailla (18–30 vuotta, n = 18) tehdystä yhdestä varhaisvaiheen avoimesta monikeskustutkimuksesta osoittavat, että laskimoon annettavan atetsolitsumabin puhdistuma ja jakautumistilavuus olivat painon mukaan normalisoituina verrannolliset annoksia 15 mg/kg saaneilla pediatriassa potilailla ja 1 200 mg laskimoon annettavaa atetsolitsumabia 3 viikon välein saaneilla nuorilla aikuisilla potilailla, ja altistus oli pediatriassa potilailla tyypillisesti pienempi, sillä paino laski. Näihin eroihin ei liittynyt atetsolitsumabipitoisuuksien laskua alle terapeuttisen tavoitealtistuksen. Alle 2-vuotiaista lapsista on vähän tietoja, joten varmoja päätelmiä ei voida tehdä.

Tecentriq-injektionesteellä ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia pediatriassa potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Laskimoon annettavan atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti merkityksellisiä eroja, jos potilaalla oli lievä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²; n = 208) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n = 116) munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR vähintään 90 ml/min/1,73 m²; n = 140). Vain muutamalla potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (ks. kohta 4.2). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta atetsolitsumabin farmakokineetiikkaan ei tunneta.

Ihon alle annettavan atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti oleellisia eroja potilailla, joilla oli lievä (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²; n = 111) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n = 32) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR suurempi tai yhtä suuri kuin 90 ml/min/1,73 m²; n = 103).

Maksan vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Laskimoon tai ihon alle annettavan atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti tärkeitä eroja potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus ≤ ULN ja ASAT > ULN tai bilirubiinipitoisuus > 1,0–1,5 × ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus > 1,5–3 × ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa), verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (bilirubiinipitoisuus ≤ ULN ja ASAT ≤ ULN). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (bilirubiinipitoisuus > 3 × ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) sairastavista potilaista ei ole tietoja. Maksan vajaatoiminta määriteltiin maksan toimintahäiriöitä koskevien National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) kriteerien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiinipitoisuus > 1,5–3 × ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa tai bilirubiinipitoisuus > 3 × ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutusta atetsolitsumabin farmakokineetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Atetsolitsumabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Atetsolitsumabin mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät kuitenkaan oletettavasti muuta DNA:ta tai kromosomeja.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on kuitenkin tutkittu cynomolgus-apinaurosten ja -naaraiden lisääntymiselimiä. Laskimoon annettavan atetsolitsumabin viikoittainen anto naarasapinoille potilaille suositeltujen annosten AUC-arvoon verrattuna 6-kertaisiksi arvioituina altistuksina (AUC) aiheutti epäsäännöllisen kiimakierron ja vastamuodostuneiden keltarauhasten puuttumisen munasarjoista, mikä oli korjautuvaa. Urosten lisääntymiselimissä ei todettu vaikutuksia.

Teratogeenisuus

Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistä tai teratogeenisuutta koskevia eläinkokeita. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PDL1/PD-1-reitin estyminen voi aiheuttaa kehittyvään sikiöön kohdistuvaa immuunivälitteistä hylkimistä, mikä johtaa sikiön kuolemaan. Atetsolitsumabin antaminen voi vahingoittaa sikiötä ja aiheuttaa myös alkio- ja sikiökuolleisuutta.

Ihon alle annettava lääkemuoto

Hyaluronidaasia on useimmissa ihmisen elimistön kudoksissa. Rekombinantin ihmisen hyaluronidaasin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset, mukaan lukien turvallisuutta koskevat farmakologiset päätetapahtumat, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. rHuPH20:ta koskevissa lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hiirillä todettiin suuren systeemisen altistuksen yhteydessä alkioihin ja sikiöihin kohdistuvaa toksisuutta, mutta teratogeenisuutta ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20)

L-histidiini

Etikkahappo

L-metioniini

Polysorbaatti 20

Sakkaroosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Valmisteltu ruisku

Injektiopullostsa ruiskuun siirretyn Tecentriq-injektionesteen fysikaalinen ja kemiallinen säilyvyys on valmisteluajankohdasta laskettuna enintään 30 päivää 2–8 °C:ssa ja enintään 8 tuntia ≤ 30 °C:ssa hajapäivänvalossa.

Mikrobiologiselta kannalta liuos pitää käyttää välittömästi sen jälkeen, kun se on siirretty injektiopullostsa ruiskuun, sillä lääke ei sisällä antimikrobiaalista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistellun ruiskun säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa butyrylikumitulppa ja alumiinisinetti, jossa violetti irti napsautettava muovilevy, ja joka sisältää 15 ml injektioneustettä, liuosta.

Pakkauksessa yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ruiskun valmistelu

Tecentriq-injektioneste pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole hiukkasia eikä värinmuutoksia.

Tecentriq-injektioneste on käyttövalmis liuos, jota EI pidä laimentaa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Ei saa ravistaa.

Tecentriq-injektioneste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön, ja terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella se käyttövalmiiksi.

Tecentriq-injektionesteen ja polypropeenin (PP), polykarbonaatin (PC), ruostumattoman teräksen (SS), polyvinyylikloridin (PVC) ja polyuretaanien (PU) välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Tecentriq-injektioneste ei sisällä antimikrobiaalista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita.

- Ota injektiopullo jääkaappisäilytyksestä, ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Vedä Tecentriq-injektionestettä sisältävän injektiopullon koko sisältö steriiliin ruiskuun siirtoneulaa käyttämällä (suositus 18G).
- Irrota siirtoneula ja kiinnitä ihon alle antoa varten tarkoitetut (esim. siipi- eli perhosneulalla varustetut) infuusiovälineet, joissa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 23–25G:n injektioneula. Käytä ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä, joihin annon yhteydessä jäävä jäännöstilavuus EI ylitä 0,5 ml:aa.
- Esitäytä ihon alle antoon tarkoitettu infuusioletkusto lääkevalmisteliuoksella, jotta infuusioletkustossa oleva ilma poistuu. Lopeta esitäyttö ennen kuin nestettä pääsee neulaan.
- Varmista, että ruiskussa on esitäytön ja mahdollisen ylimäärän ruiskusta poistamisen jälkeen tarkasti 15 ml liuosta.
- Anna välittömästi, jotta vältetään neulan tukkeutuminen. Valmisteltua ruiskua EI SAA säilyttää jo esitäytettyyn ihon alle antoon tarkoitettuun infuusioletkustoon kiinnitettynä.

Jos annosta ei anneta välittömästi, ks. jäljempänä Ruiskun säilytys.

Ruiskun säilytys

- Jos annosta ei ole tarkoitus antaa välittömästi, vedä aseptista tekniikkaa käyttäen Tecentriq-injektionestettä sisältävän injektiopullon koko sisältö ruiskuun, jotta määrä vastaa annostilavuutta (15 ml) ja ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden esitäyttötilavuutta. Irrota siirtoneula ja sulje ruisku korkilla. Ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet EIVÄT SAA olla kiinnitettyinä säilytyksen aikana.
- Jos ruisku on jääkaappisäilytyksessä, anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteen joutumista luontoon on vältettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/17/1220/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
SVEITSI

ja

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
SAKSA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
SAKSA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin Tecentriq-valmiste tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta. Tämä käsittää myös tiedotusvälineet, jakelukanavat ja muut ohjelmaa koskevat seikat.

Koulutusohjelman tarkoitus on lisätä tietoisuutta ja antaa tietoa atetsolitsumabiin liittyvien tärkeiden tunnistettujen riskien oireista ja löydöksistä. Tällaisia tärkeitä tunnistettuja riskejä ovat mm. tietyt immuunivälitteiset haittavaikutukset ja infuusioon liittyvät reaktiot. Koulutusohjelmassa on tarkoitus antaa tietoa myös näiden hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Tecentriq on markkinoilla, kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka oletettavasti määräävät lääkettä, sekä potilaille ja potilaita hoitaville henkilöille on saatavissa tai toimitetaan seuraava koulutuspaketti:

- potilaskortti.

Potilaskortissa pitää olla seuraavat keskeiset tiedot:

- tiivistetyt tiedot atetsolitsumabista (käyttöaihe ja potilaskortin tarkoitus)
- tieto siitä, että atetsolitsumabista voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia hoidon aikana tai hoidon jälkeen ja että ne on hoidettava heti
- kuvaus seuraavien turvallisuutta koskevien huolenaiheiden keskeisistä oireista ja löydöksistä sekä muistutus siitä, että on tärkeää ilmoittaa heti hoitavalle lääkärille, jos oireita ilmaantuu, ne pitkittyvät tai pahenevat:
 - immuunivälitteinen hepatiitti
 - immuunivälitteinen pneumoniitti
 - immuunivälitteinen koliitti
 - immuunivälitteinen haimatulehdus
 - immuunivälitteiset umpierityssairaudet (tyypin 1 diabetes mellitus, hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta ja hypofysiitti)
 - immuunivälitteiset neuropatiat (Guillain–Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä / myasthenia gravis), kasvohalvaus
 - immuunivälitteinen myeliitti
 - immuunivälitteinen meningoencefaliitti
 - immuunivälitteinen sydänlihastulehdus
 - immuunivälitteinen munuaistulehdus
 - immuunivälitteinen myosiitti
 - immuunivälitteiset sydänpussin sairaudet
 - hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
 - infuusioon liittyvät reaktiot
- varoitus siitä, että jos potilaalle kehittyy jokin mainituista oireista tai löydöksistä, hänen on tärkeää kysyä heti neuvoa lääkäriltä, ja että on tärkeää, ettei potilas yritä hoitaa niitä itse
- muistutus siitä, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukana ja näytettävä sitä kaikille häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
- kortissa pitää myös olla kehoitus merkitä siihen lääkärin yhteystiedot sekä varoitus kaikille potilasta, myös hätätilanteissa, hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas saa Tecentriq-hoitoa.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tecentriq 840 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 14 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 840 mg atetsolitsumabia
Laimentamisen jälkeen liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
840 mg/14 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laimentamisen jälkeen laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä ravista injektiopulloa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1220/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tecentriq 840 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

840 mg/14 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1200 mg atetsolitsumabia
Laimentamisen jälkeen liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1200 mg/20 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laimentamisen jälkeen laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä ravista injektiopulloa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1220/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
atetsolitsumabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1200 mg/20 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tecentriq 1875 mg injektioneste, liuos
atetsolitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 1875 mg atetsolitsumabia 15 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20), L-histidiini, etikkahappo, L-metioniini, polysorbaatti 20, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1875 mg/15 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Vain ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista injektiopulloa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäättyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/17/1220/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tecentriq 1875 mg injektioneste, liuos
atetsolitsumabi
Vain ihon alle

2. ANTOTAPA

Vain ihon alle

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1875 mg/15 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tecentriq 840 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten atetsolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät hoidon aikana potilaskortin aina mukana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta
3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tecentriq on

Tecentriq on syöplälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena atetsolitsumabia.

- Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.
- Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka on kehitetty tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin.
- Tämä vasta-aine voi auttaa immuunijärjestelmää hillitsemään syöpää.

Mihin Tecentriq-valmistetta käytetään

Tecentriq-valmistetta käytetään aikuisille

- tietänyttyypin virtsarakkosyövän (uroteelikarsinooman) hoitoon
- tietänyttyypin keuhkosyövän (ei-pienisoluisen keuhkosyövän) hoitoon
- tietänyttyypin keuhkosyövän (pienisoluisen keuhkosyövän) hoitoon
- tietänyttyypin rintasyövän (kolmoisnegatiivisen rintasyövän) hoitoon
- tietänyttyypin maksasyövän (hepatosellulaarisen karsinooman) hoitoon.

Potilaat voivat saada Tecentriq-hoitoa, jos syöpä on levinnyt muualle elimistöön tai uusiutunut aiemman hoidon jälkeen.

Potilaat voivat saada Tecentriq-hoitoa, jos keuhkosyöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja hoito annetaan leikkauksen ja solunsalpaajahoidon jälkeen. Leikkauksen jälkeistä hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi.

Tecentriq-hoito voidaan antaa yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää, että luet myös muiden mahdollisesti käyttämiesi syöpälääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

Miten Tecentriq vaikuttaa

Tecentriq kiinnittyy elimistössä valkuaisaineeseen (proteiiniin), jonka nimi on PD-L1 (programmed death-ligand 1). Tämä valkuaisaine lamaa elimistön immuunipuolustusjärjestelmää ja estää siten immuunisoluja hyökkäämästä syöpäsoluja vastaan. Tecentriq-valmisteen sitoutuminen tähän valkuaisaineeseen auttaa immuunipuolustusjärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tecentriq-valmistetta

- jos olet allerginen atetsolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa

- jos sinulla on jokin autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää sen omia soluja vastaan)
- jos sinulle on kerrottu, että syöpäsi on levinnyt aivoihin
- jos sinulla on aiemmin ollut keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- jos sinulla on tai on ollut krooninen maksan virusinfektio, mukaan lukien B-hepatiitti (HBV) tai C-hepatiitti (HCV)
- jos sinulla on ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV) tai immuunikato (AIDS)
- jos sinulla on merkittävä sydän- ja verisuonisairaus tai verisairaus tai riittämättömästä verenkierrosta johtuva elinvario
- jos sinulla on ollut vakavia haittavaikutuksia muiden vasta-ainehoidojen kanssa, jotka auttavat immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää stimuloivia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta
- jos sinulle on annettu viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana lääkkeitä infektioiden hoitoon (antibiootteja).

Tecentriq vaikuttaa immuunijärjestelmään. Se voi aiheuttaa tulehduksen joihinkin elimistösi osiin. Tällaisten haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, jos sinulla on jo ennestään jokin autoimmuunitauti (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan). Sinulla voi myös esiintyä tiheämmin autoimmuunisairauden pahenemisvaiheita, jotka ovat useimmiten lieviä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Tecentriq voi aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- keuhkotulehdus (pneumoniitti): oireita voivat olla yskän ilmaantuminen tai paheneminen, hengenahdistus ja rintakipu

- maksatulehdus (hepatiitti): oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus, pahoinvointi, oksentelu, verenvuodot tai mustelmat, tumma virtsa ja mahakipu
- suolistotulehdus (koliitti): oireita voivat olla ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet), verta ulosteissa ja mahakipu
- kilpirauhas-, lisämunuais- tai aivolisäketulehdus (hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti): oireita voivat olla väsymys, painon lasku, painon nousu, mielialojen vaihtelut, hiustenlähtö, ummetus, heitehuimaus, päänsärky, lisääntynyt jano, lisääntynyt virtsaaminen ja näkökyvyn muutokset
- tyypin 1 diabetes, mukaan lukien vakava ja toisinaan henkeä uhkaava diabeteksesta johtuva veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi): oireita voivat olla tavanomaista voimakkaampi nälän tunne tai janoisuus, tihentynyt virtsaamistarve, painon lasku, väsymyksen tunne tai vaikeus ajatella selkeästi, hengityksen makea tai hedelmäinen haju, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien hajun muutos, pahoinvointi tai oksentelu, mahakipu ja syvä tai nopea hengitys
- aivotulehdus (enkefaliitti) tai selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus (meningiitti): oireita voivat olla niskajäykkyys, päänsärky, kuume, vilunväristykset, oksentelu, silmien valoherkkyys, sekavuus ja unisuus
- hermojen häiriöt tai tulehdus (neuropatia): oireita voivat olla käsivarsien ja säärtien lihasten tai kasvolihasten heikkous, kahtena näkeminen, puhe- ja pureskeluvaikeudet, tunnottomuus sekä käsien ja jalkaterien kihelmöinti
- selkäydintulehdus (myeliitti): oireita voivat olla kipua, poikkeavat tuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, kylmyys tai polttelu, käsivarsien tai säärtien heikkous sekä virtsarakko- ja suolistovaivat
- haimatulehdus (pankreatiitti): oireita voivat olla vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
- sydänlihastulehdus (myokardiitti): oireita voivat olla hengenahdistus, heikentynyt rasituksen sieto, väsymyksen tunne, rintakipu, nilkkojen tai säärtien turpoaminen, sydämen rytmihäiriöt ja pyörtyminen
- munuaistulehdus (nefriitti): oireita voivat olla virtsanerityksen ja virtsan värin muutokset, lantion alueen kipua ja kehon turvotus, ja siitä voi aiheutua munuaisten vajaatoimintaa
- lihastulehdus (myosiitti): oireita voivat olla lihasten heikkous, uupumus kävelyn tai seisomisen jälkeen, kompastelu tai kaatumiset ja nielemis- tai hengitysvaikeudet
- infuusioon liittyvät vaikeat reaktiot (infuusion aikana tai sitä seuraavana päivänä ilmaantuvat tapahtumat), joita voivat olla kuume, vilunväristykset, hengenahdistus ja kasvojen ja kaulan punoitus
- vaikeat ihon lääkereaktiot, joita voivat olla ihottuma, kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutumisen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet): oireet ovat samankaltaisia kuin sydänlihastulehduksessa, ja niitä voivat olla mm. kipua rintakehässä (jos kyseessä on sydänpussitulehdus, tavallisesti rintakehän etuosassa terävää kipua, joka pahenee hengitettäessä syvään ja vähenee istuttaessa eteenpäin kallistuneena), yskä, sydämen rytmihäiriöt, nilkkojen, säärtien tai vatsan turpoaminen, hengenahdistus, uupumus ja pyörtyminen
- tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektoita torjuvia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä, mistä voi aiheutua erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi): oireita voivat olla mm. suurentunut maksa ja/tai perna, ihottuma, suurentuneet imusolmukkeet, hengitysvaikeudet, mustelmien muodostuminen herkästi, munuaisten poikkeavuudet ja sydänvaivat.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista, kerro siitä heti lääkärille.

Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- määrätä sinulle muita lääkkeitä lisätautien estämiseksi ja oireiden lievittämiseksi
- siirtää seuraavan Tecentriq-annoksen antamisen myöhempään ajankohtaan
- lopettaa Tecentriq-hoidon.

Laboratoriokokeet ja –tutkimukset

Lääkäri tutkii yleisen terveydentilasi ennen hoitoa. Sinulta otetaan hoidon aikana myös verikokeita.

Lapset ja nuoret

Tecentriq-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotialle nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tecentriq

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, myös rohdosvalmisteita.

Raskaus ja ehkäisy

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Sinulle ei anneta Tecentriq-hoitoa, jos olet raskaana, paitsi jos lääkäri katsoo hoidon välttämättömäksi, koska Tecentriq-hoidon vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tunneta. On mahdollista, että hoito vahingoittaa sikiötä.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä
 - kun saat Tecentriq-hoitoa ja
 - 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Tecentriq-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Tecentriq rintamaitoon. Kysy lääkäriltä, pitääkö sinun lopettaa imettäminen tai pitääkö Tecentriq-hoito lopettaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos tunnet itsesi väsyneeksi, et saa ajaa autoa etkä käyttää työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi paranee.

Tecentriq sisältää polysorbaattia

Tecentriq 840 mg sisältää 5,6 mg polysorbaatti 20:ä 14 ml:n annoksessa, mikä vastaa 0,4 mg:aa/ml. Tecentriq 1 200 mg sisältää 8,0 mg polysorbaatti 20:ä 20 ml:n annoksessa, mikä vastaa 0,4 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Potilaskortti

Lääkäri on antanut sinulle potilaskortin, jossa on tärkeitä tässä pakkausselosteessa kerrottuja tietoja. On tärkeää, että pidät potilaskortin tallessa ja näytät sen kumppanillesi tai sinua hoitaville henkilöille.

3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan

Syövän hoitoon perehtynyt lääkäri antaa Tecentriq-hoidon sairaalassa tai klinikalla.

Tecentriq-valmistetta on kahta eri tyyppiä (lääkemuotoa):

- toista annetaan infuusiona laskimoon (laskimonsisäinen infuusio)
- toista annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

Lääkäri saattaa harkita laskimoon annettavan Tecentriq-hoitosi vaihtamista ihon alle annettavaan Tecentriq-hoittoon (ja päinvastoin), jos se katsotaan sinulle sopivaksi.

Kuinka paljon laskimoon annettavaa Tecentriq-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on joko

- 840 milligrammaa (mg) kahden viikon välein tai
- 1200 milligrammaa (mg) kolmen viikon välein tai
- 1680 milligrammaa (mg) neljän viikon välein.

Miten laskimoon annettava Tecentriq annetaan

Tecentriq annetaan tiputuksena laskimoon (suonensisäisenä infuusiona).

Ensimmäinen infuusio annetaan 60 minuutin kestoisena.

- Hoitohenkilökunta seuraa vointiasi tarkoin ensimmäisen infuusion aikana.
- Jos sinulle ei ilmaannu infuusioreaktiota ensimmäisen infuusion aikana, seuraavat infuusiot annetaan 30 minuutin kestoisina.

Miten kauan hoito kestää

Lääkäri jatkaa Tecentriq-hoitoasi niin pitkään kuin siitä on sinulle hyötyä. Hoito voidaan kuitenkin lopettaa, jos haittavaikutukset käyvät sietämättömiksi.

Jos Tecentriq-annos jää saamatta

Jos unohdat vastaanottokäynnin, varaa heti uusi vastaanottoaika. On hyvin tärkeää jatkaa infuusioita tehon säilyttämiseksi.

Jos lopetat Tecentriq-hoidon

Älä lopeta Tecentriq-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska lääkkeen vaikutus voi lakata hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavassa mainituista haittavaikutuksista tai jokin niistä pahenee. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä.

Tecentriq-valmiste yksinään käytettynä

Tecentriq-valmisteella yksinään tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- kuume
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymyksen tunne, mihin liittyy tarmottomuutta (uupumus)
- tarmottomuus

- ihon kutina
- ripuli
- nivelkipu
- ihottuma
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus
- virtsatieinfektio
- selkäkipu
- yskä
- päänsärky.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- matala happipitoisuus, joka saattaa aiheuttaa keuhkotulehduksen seurauksena hengenahdistusta (hypoksia)
- mahakipu
- lihasten ja luiden kipu
- maksatulehdus
- kohonneet maksaentsyymipitoisuudet (todetaan verikokeen avulla), jotka voivat olla maksatulehduksen oire
- nielemisvaikeudet
- verikokeen avulla todettavat matalat veren kalium- (hypokalemia) tai natriumpitoisuudet (hyponatremia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- allerginen reaktio (infuusioon liittyvä reaktio, yliherkkyys tai anafylaksia)
- flunssan kaltaiset oireet
- vilunväreet
- suolistotulehdus
- pieni verihiutalemäärä, jonka vuoksi mustelmia ja verenvuotoja ilmaantuu todennäköisemmin
- korkea verensokeripitoisuus
- nuhakuume (nasofaryngiitti)
- suun ja nielun kipu tai suun kuivuminen
- kuiva iho
- poikkeavuudet munuaislaboraatioissa (mahdollinen munuaisvaurio)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi)
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet).

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- haimatulehdus
- tunnottomuus tai halvaus, jotka voivat olla Guillain–Barrén oireyhtymän oireita
- selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus
- matalat lisämunuaishormonipitoisuudet
- tyypin 1 diabetes (mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi)
- lihastulehdus (myosiitti)
- punaiset, kuivat, hilseilevät, paksuuntuneet läiskät ihossa (psoriaasi)
- munuaistulehdus
- kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutuminen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa, mikä voi olla vaikea-asteista (vaikeat ihon lääkereaktiot)

- aivojen alaosassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- kohonnut veren kreatiinikinaasipitoisuus (todetaan verikokeella), joka voi olla merkki lihas- tai sydäntulehduksesta.

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta

- sydänlihastulehdus
- myasthenia gravis, joka on lihasheikkoutta aiheuttava sairaus
- silmätulehdus (uveiitti)
- hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka on tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektioita torjuvia soluja nimeltään histiosyytit ja lymfosyytit, mistä voi aiheutua erilaisia oireita
- selkäydintulehdus (myeliitti)
- kasvohermojen ja -lihasten heikkous (kasvohalvaus)
- keliakia (tyypillisiä oireita ovat mm. mahakipu, ripuli ja vatsan turvotus gluteenia sisältävien ruoka-aineiden syömisen jälkeen).

Muut ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihtyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa
- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puuttuminen tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

Tecentriq-valmiste yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa Tecentriq annetaan yhdistelmänä syöpälääkkeiden kanssa:

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä

- pieni punasolumäärä, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja hengenahdistusta
- pieni valkosolumäärä, johon voi liittyä kuumeita ja joka voi suurentaa infektion riskiä (neutropenia, leukopenia)
- pieni verihiutalemäärä, joka voi lisätä mustelmien ja verenvuotojen todennäköisyyttä (trombosytopenia)
- ummetus
- hermovaurio, joka saattaa aiheuttaa puutumista, kipua ja/tai liikuntakyvyn menetyksen (perifeerinen neuropatia)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus
- ripuli
- pahoinvointi
- ihon kutina
- ihottuma
- nivelkipu
- voimakas väsymys (uupumus)
- kuume
- päänsärky
- yskä
- lihasten ja luiden kipu
- oksentelu
- selkäkipu
- voimattomuus
- keuhkotulehdus
- nuhakuume (nasofaryngiitti)

- hiustenlähtö
- korkea verenpaine (hypertensio)
- käsivarsien tai säärtien turpoaminen.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä

- verikokeissa todettava matala kaliumpitoisuus (hypokalemia) tai natriumpitoisuus (hyponatremia)
- suu- tai huulitulehdus
- äänen käheys (dysfonia)
- matala magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia), mikä voi aiheuttaa heikkoutta ja lihaskouristuksia, käsivarsien ja jalkojen puutumista ja kipua
- valkuaista virtsassa (proteinuria)
- pyörtyminen
- kohonnut maksaentsyymipitoisuus (todetaan verikokeella), joka voi olla merkki maksatulehduksesta
- makuaistin muutokset (dysgeusia)
- lymfosyyttien (eräänlaisten veren valkosolujen) vähyys, joka voi lisätä infektioriskiä
- poikkeavuudet munuaisten laboratoriokokeissa (mahdollinen munuaisvaurio)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi)
- huimaus
- infuusioon liittyvät reaktiot
- vaikea-asteinen veren infektio (sepsis).

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta

- punaiset, kuivat, hilseilevät, paksuuntuneet läiskät ihossa (psoriaasi)
- kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutuminen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa, mikä voi olla vaikea-asteista (vaikeat ihon lääke-reaktiot)
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet)
- aivojen alaosassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus.

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta

- hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka on tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektioita torjuvia soluja nimeltään histiosyytit ja lymfosyytit, mistä voi aiheutua erilaisia oireita
- kasvohermojen ja -lihasten heikkous (kasvohalvaus)
- keliakia (tyypillisiä oireita ovat mm. mahakipu, ripuli ja vatsan turvotus gluteenia sisältävien ruoka-aineiden syömisen jälkeen).

Muut ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puuttuminen tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista tai jos jokin näistä oireista pahenee, kerro siitä heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Tecentriq-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Säilytysohjeet ovat:

- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Laimennettua liuosta saa säilyttää enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa (≤ 25 °C), paitsi jos valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveydenhuollon ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tecentriq sisältää

- Vaikuttava aine on atetsolitsumabi. Yksi millilitra sisältää 60 mg atetsolitsumabia. Yksi 14 ml:n injektiopullo sisältää 840 mg atetsolitsumabia. Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 1200 mg atetsolitsumabia.
- Laimentamisen jälkeen liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.
- Muut aineet ovat L-histidiini, väkevä etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20 (ks. kohta 2 Tecentriq sisältää polysorbaattia) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Tecentriq on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Tecentriq-valmistetta on saatavana 1 lasisen injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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	Malta (See Ireland)
Deutschland Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140	Nederland Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050
Eesti Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380	Norge Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00
Ελλάδα Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	Österreich Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739
España Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00	Polska Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88
France Roche Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00	Portugal Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00
Hrvatska Roche d.o.o. Tel: +385 1 4722 333 Ireland Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0) 1 469 0700	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

Ísland Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	Slovenská republika Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201
Italia Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471	Suomi/Finland Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500
Κύπρος Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	Sverige Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200
Latvija Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831	United Kingdom (Northern Ireland) Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Laimennusohjeet

Suositusannos 840 mg: Injektiopullosta vedetään neljätoista millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridista (PVC), polyolefiinista (PO), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistetussa infuusiopussissa 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Suositusannos 1200 mg: Injektiopullosta vedetään kaksikymmentä millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridi- (PVC), polyolefiini- (PO), polyeteeni- (PE) tai polypropeeni-infuusiopussissa (PP) 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Suositusannos 1680 mg: Kahdesta Tecentriq 840 mg:n injektiopullosta vedetään kaksikymmentäkahdeksan millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan polyvinyylikloridista (PVC), polyolefiinista (PO), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistetussa infuusiopussissa 0,9-prosenttiseen natriumkloridi-injektioliuokseen (9 mg/ml).

Laimentamisen jälkeen liuoksen lopullisen pitoisuuden pitää olla 3,2–16,8 mg/ml.

Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään vaahdonmuodostus. Infuusio on annettava heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.

Tecentriq-valmisteiden ja sellaisten infuusiopussien välillä, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyvinyylikloridia (PVC), polyolefiinia (PO), polyeteeniä (PE) tai polypropeenia (PP), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Myöskään polyeetterisulfonista tai polysulfonista valmistettujen letkunsisäisten suodatinkalvojen tai PVC:stä, PE:stä, polybutadieenistä tai polyeetteriuretaanista valmistettujen infuusion annossa käytettyjen muiden laitteiden käytössä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi valmistamisen jälkeen on osoitettu enintään 24 tuntia $\leq 30\text{ °C}$:ssa ja enintään 30 vuorokautta $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:ssa.

Valmistettu infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$:ssa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa ($\leq 25\text{ °C}$), paitsi jos valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Antotapa

Tecentriq annetaan laskimoon. Infuusioita ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ensimmäinen Tecentriq-annos on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää ensimmäisen infuusion hyvin, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.

Ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteen pääsy ympäristöön pitää minimoida. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tecentriq 1875 mg injektioneste, liuos atetsolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät hoidon aikana potilaskortin aina mukana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta
3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tecentriq on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tecentriq on

Tecentriq on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena atetsolitsumabia.

- Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.
- Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka on kehitetty tunnistamaan tietyt kohteet elimistössä ja kiinnittymään niihin.
- Tämä vasta-aine voi auttaa immuunijärjestelmää hillitsemään syöpää.

Mihin Tecentriq-valmistetta käytetään

Tecentriq-valmistetta käytetään aikuisille

- tietänyttyypisen virtsarakkosyövän (uroteelikarsinooman) hoitoon
- tietänyttyypisen keuhkosyövän (ei-pienisoluisen keuhkosyövän) hoitoon
- tietänyttyypisen keuhkosyövän (pienisoluisen keuhkosyövän) hoitoon
- tietänyttyypisen rintasyövän (kolmoisnegatiivisen rintasyövän) hoitoon
- tietänyttyypisen maksasyövän (hepatosellulaarisen karsinooman) hoitoon.

Potilaat voivat saada Tecentriq-hoitoa, jos syöpä on levinnyt muualle elimistöön tai uusiutunut aiemman hoidon jälkeen.

Potilaat voivat saada Tecentriq-hoitoa, jos keuhkosyöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön ja hoito annetaan leikkauksen ja solunsalpaajahoidon jälkeen. Leikkauksen jälkeistä hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi.

Tecentriq-hoito voidaan antaa yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää, että luet myös muiden mahdollisesti käyttämiesi syöpälääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

Miten Tecentriq vaikuttaa

Tecentriq kiinnittyy elimistössä valkuaisaineeseen (proteiiniin), jonka nimi on PD-L1 (programmed death-ligand 1). Tämä valkuaisaine lamaa elimistön immuunipuolustusjärjestelmää ja estää siten immuunisoluja hyökkäämästä syöpäsoluja vastaan. Tecentriq-valmisteen sitoutuminen tähän valkuaisaineeseen auttaa immuunipuolustusjärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tecentriq-valmistetta

- jos olet allerginen atetsolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa

- jos sinulla on jokin autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää sen omia soluja vastaan)
- jos sinulle on kerrottu, että syöpäsi on levinnyt aivoihin
- jos sinulla on aiemmin ollut keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- jos sinulla on tai on ollut krooninen maksan virusinfektio, mukaan lukien B-hepatiitti (HBV) tai C-hepatiitti (HCV)
- jos sinulla on ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV) tai immuunikato (AIDS)
- jos sinulla on merkittävä sydän- ja verisuonisairaus tai verisairaus tai riittämättömästi verenkierrasta johtuva elinvario
- jos sinulla on ollut vakavia haittavaikutuksia muiden vasta-ainehoidojen kanssa, jotka auttavat immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää stimuloivia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä
- jos sinulle on annettu elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta
- jos sinulle on annettu viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana lääkkeitä infektioiden hoitoon (antibiootteja).

Tecentriq vaikuttaa immuunijärjestelmään. Se voi aiheuttaa tulehduksen joihinkin elimistösi osiin. Tällaisten haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, jos sinulla on jo ennestään jokin autoimmuunitauti (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan). Sinulla voi myös esiintyä tiheämmin autoimmuunisairauden pahenemisvaiheita, jotka ovat useimmiten lieviä.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan Tecentriq-hoitoa.

Tecentriq voi aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- keuhkotulehdus (pneumoniitti): oireita voivat olla yskän ilmaantuminen tai paheneminen, hengenahdistus ja rintakipu
- maksatulehdus (hepatiitti): oireita voivat olla ihon tai silmien keltaisuus, pahoinvointi, oksentelu, verenvuodot tai mustelmat, tumma virtsa ja mahakipu
- suolistotulehdus (koliitti): oireita voivat olla ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet), verta ulosteissa ja mahakipu

- kilpirauhas-, lisämunuais- tai aivolisäketulehdus (hypotyreoosi, hypertyreoosi, lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti): oireita voivat olla väsymys, painon lasku, painon nousu, mielialojen vaihtelut, hiustenlähtö, ummetus, heitehuimaus, päänsärky, lisääntynyt jano, lisääntynyt virtsaaminen ja näkökyvyn muutokset
- tyypin 1 diabetes, mukaan lukien vakava ja toisinaan henkeä uhkaava diabeteksesta johtuva veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi): oireita voivat olla tavanomaista voimakkaampi nälän tunne tai janoisuus, tihentynyt virtsaamistarve, painon lasku, väsymyksen tunne tai vaikeus ajatella selkeästi, hengityksen makea tai hedelmäinen haju, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien hajun muutos, pahoinvointi tai oksentelu, mahakipu ja syvä tai nopea hengitys
- aivotulehdus (enkefaliitti) tai selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus (менингиitti): oireita voivat olla niskajäykkyys, päänsärky, kuume, vilunväristykset, oksentelu, silmien valoherkkyys, sekavuus ja unisuus
- hermojen häiriöt tai tulehdus (neuropatia): oireita voivat olla käsivarsien ja säärtien lihasten tai kasvolihasten heikkous, kahtena näkeminen, puhe- ja pureskeluvaikeudet, tunnottomuus sekä käsien ja jalkaterien kihelmöinti
- selkäydintulehdus (myeliitti): oireita voivat olla kipua, poikkeavat tuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, kylmyys tai polttelu, käsivarsien tai säärtien heikkous sekä virtsarakko- ja suolistovaivat
- haimatulehdus (pankreatiitti): oireita voivat olla vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu
- sydänlihastulehdus (myokardiitti): oireita voivat olla hengenahdistus, heikentynyt rasituksen sieto, väsymyksen tunne, rintakipu, nilkkojen tai säärtien turpoaminen, sydämen rytmihäiriöt ja pyörtyminen
- munuaistulehdus (nefriitti): oireita voivat olla virtsanerityksen ja virtsan värin muutokset, lantion alueen kipua ja kehon turvotus, ja siitä voi aiheutua munuaisten vajaatoimintaa
- lihastulehdus (myosiitti): oireita voivat olla lihasten heikkous, uupumus kävelyn tai seisomisen jälkeen, kompastelu tai kaatumiset ja nielemis- tai hengitysvaikeudet
- injektioon liittyvät vaikeat reaktiot (injektion aikana tai sitä seuraavana päivänä ilmaantuvat tapahtumat), joita voivat olla kuume, vilunväristykset, hengenahdistus ja kasvojen ja kaulan punoitus
- vaikeat ihon lääkereaktiot, joita voivat olla ihottuma, kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutuminen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet): oireet ovat samankaltaisia kuin sydänlihastulehduksessa, ja niitä voivat olla mm. kipua rintakehässä (jos kyseessä on sydänpussitulehdus, tavallisesti rintakehän etuosassa terävää kipua, joka pahenee hengitettäessä syvään ja vähenee istuttaessa eteenpäin kallistuneena), yskä, sydämen rytmihäiriöt, nilkkojen, säärtien tai vatsan turpoaminen, hengenahdistus, uupumus ja pyörtyminen
- tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä, mistä voi aiheutua erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi): oireita voivat olla mm. suurentunut maksa ja/tai perna, ihottuma, suurentuneet imusolmukkeet, hengitysvaikeudet, mustelmien muodostuminen herkästi, munuaisten poikkeavuudet ja sydänvaivat.

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista, kerro siitä heti lääkärille.

Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- määrätä sinulle muita lääkkeitä lisätautien estämiseksi ja oireiden lievittämiseksi
- siirtää seuraavan Tecentriq-annoksen antamisen myöhempään ajankohtaan
- lopettaa Tecentriq-hoidon.

Laboratoriokokeet ja –tutkimukset

Lääkäri tutkii yleisen terveydentilasi ennen hoitoa. Sinulta otetaan hoidon aikana myös verikokeita.

Lapset ja nuoret

Tecentriq-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotialle nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Tecentriq

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, myös rohdosvalmisteita.

Raskaus ja ehkäisy

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Sinulle ei anneta Tecentriq-hoitoa, jos olet raskaana, paitsi jos lääkäri katsoo hoidon välttämättömäksi, koska Tecentriq-hoidon vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tunneta. On mahdollista, että hoito vahingoittaa sikiötä.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä
 - kun saat Tecentriq-hoitoa ja
 - 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Tecentriq-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Tecentriq rintamaitoon. Kysy lääkäriltä, pitääkö sinun lopettaa imettäminen tai pitääkö Tecentriq-hoito lopettaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos tunnet itsesi väsyneeksi, et saa ajaa autoa etkä käyttää työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi paranee.

Tecentriq sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 9 mg polysorbaatti 20:ä 15 ml:n annoksessa, mikä vastaa 0,6 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Potilaskortti

Lääkäri on antanut sinulle potilaskortin, jossa on tärkeitä tässä pakkausselosteessa kerrottuja tietoja. On tärkeää, että pidät potilaskortin tallessa ja näytät sen kumppanillesi tai sinua hoitaville henkilöille.

3. Miten Tecentriq-valmistetta annetaan

Syövän hoitoon perehtynyt lääkäri antaa Tecentriq-hoidon.

Tecentriq-valmistetta on kahta eri tyyppiä (lääkemuotoa):

- toista annetaan infuusiona laskimoon (laskimonsisäinen infuusio)
- toista annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

Lääkäri saattaa harkita ihon alle annettavan Tecentriq-hoitosi vaihtamista laskimoon annettavaan Tecentriq-hoitoon (ja päinvastoin), jos se katsotaan sinulle sopivaksi.

Kuinka paljon ihon alle annettavaa Tecentriq-valmistetta annetaan

Suositteltu annos Tecentriq-injektionestettä on 1875 mg kolmen viikon välein.

Miten ihon alle annettava Tecentriq annetaan

Tecentriq-valmiste annetaan pistoksena ihon alle (injektio ihon alle).

- Pistokset annetaan noin 7 minuutin kestoisina reiteen.
- Pistoskohtaa vaihdellaan vasemman ja oikean reiden välillä.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja varmistaa, että jokainen pistos annetaan eri kohtaan (vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle aiemmista pistoskohdista) alueelle, jolla ihossa ei ole punoitusta, mustelmaa, aristusta eikä kovettumaa.
- Muut lääkkeet pitää antaa eri pistoskohtaan.

Miten kauan hoito kestää

Lääkäri jatkaa Tecentriq-hoitoasi niin pitkään kuin siitä on sinulle hyötyä. Hoito voidaan kuitenkin lopettaa, jos haittavaikutukset käyvät sietämättömiksi.

Jos Tecentriq-annos jää saamatta

Jos unohdat vastaanottokäynnin, varaa heti uusi vastaanottoaika. On hyvin tärkeää jatkaa injektioita tehon säilyttämiseksi.

Jos lopetat Tecentriq-hoidon

Älä lopeta Tecentriq-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, koska lääkkeen vaikutus voi lakata hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavassa mainituista haittavaikutuksista tai jokin niistä pahenee. Niitä voi ilmetä viikkoja tai kuukausia viimeisen annoksen jälkeen. Älä yritä hoitaa itseäsi muilla lääkkeillä.

Tecentriq-valmiste yksinään käytettynä

Tecentriq-valmisteella yksinään tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- kuume
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymyksen tunne, mihin liittyy tarmottomuutta (uupumus)
- tarmottomuus
- ihon kutina
- ripuli
- nivelkipu
- ihottuma
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus
- virtsatieinfektio
- selkäkipu

- yskä
- päänsärky.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- matala happipitoisuus, joka saattaa aiheuttaa keuhkotulehduksen seurauksena hengenahdistusta (hypoksia)
- mahakipu
- lihasten ja luiden kipu
- maksatulehdus
- kohonneet maksaentsyymipitoisuudet (todetaan verikokeen avulla), jotka voivat olla maksatulehduksen oire
- nielemisvaikeudet
- verikokeen avulla todettavat matalat veren kalium- (hypokalemia) tai natriumpitoisuudet (hyponatremia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- allerginen reaktio (infuusioon liittyvä reaktio, yliherkkyys tai anafylaksia)
- flunssan kaltaiset oireet
- vilunväreet
- suolistotulehdus
- pieni verihiutale määrä, jonka vuoksi mustelmia ja verenvuotoja ilmaantuu todennäköisemmin
- korkea verensokeripitoisuus
- nuhakuume (nasofaryngiitti)
- suun ja nielun kipu tai suun kuivuminen
- kuiva iho
- poikkeavuudet munuaiskokeissa (mahdollinen munuaisvaurio)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi)
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet)
- paikallinen pistoskohdan reaktio.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- haimatulehdus
- tunnottomuus tai halvaus, jotka voivat olla Guillain–Barrén oireyhtymän oireita
- selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus
- matalat lisämunuaishormonipitoisuudet
- tyypin 1 diabetes (mukaan lukien diabeettinen ketoasidoosi)
- lihastulehdus (myosiitti)
- punaiset, kuivat, hilseilevät, paksuuntuneet läiskät ihossa (psoriaasi)
- munuaistulehdus
- kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutuminen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa, mikä voi olla vaikea-asteista (vaikeat ihon lääke-reaktiot)
- aivojen alaosassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- kohonnut veren kreatiini- ja ureapitoisuus (todetaan verikokeella), joka voi olla merkki lihas- tai sydäntulehduksesta.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- sydänlihastulehdus
- myasthenia gravis, joka on lihasheikkoutta aiheuttava sairaus
- silmätulehdus (uveiitti)
- hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka on tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektoita torjuvia soluja nimeltään histiosyytit ja lymfosyytit, mistä voi aiheutua erilaisia oireita
- selkäydintulehdus (myeliitti)
- kasvohermojen ja -lihasten heikkous (kasvohalvaus)
- keliakia (tyypillisiä oireita ovat mm. mahakipu, ripuli ja vatsan turvotus gluteenia sisältävien ruoka-aineiden syömisen jälkeen).

Muut ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa
- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puuttuminen tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

Tecentriq-valmiste yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa Tecentriq annetaan yhdistelmänä syöpälääkkeiden kanssa:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- pieni punasolumäärä, mikä voi aiheuttaa väsymystä ja hengenahdistusta
- pieni valkosolumäärä, johon voi liittyä kuumetta ja joka voi suurentaa infektion riskiä (neutropenia, leukopenia)
- pieni verihiutalemäärä, joka voi lisätä mustelmien ja verenvuotojen todennäköisyyttä (trombosytopenia)
- ummetus
- hermovaurio, joka saattaa aiheuttaa puutumista, kipua ja/tai liikuntakyvyn menetyksen (perifeerinen neuropatia)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- ruokahaluttomuus
- hengenahdistus
- ripuli
- pahoinvointi
- ihon kutina
- ihottuma
- nivelkipu
- voimakas väsymys (uupumus)
- kuume
- päänsärky
- yskä
- lihasten ja luiden kipu
- oksentelu
- selkäkipu
- voimattomuus
- keuhkotulehdus
- nuhakuume (nasofaryngiitti)
- hiustenlähtö
- korkea verenpaine (hypertensio)
- käsivarsien tai säärtien turpoaminen.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- verikokeissa todettava matala kaliumpitoisuus (hypokalemia) tai natriumpitoisuus (hyponatremia)
- suu- tai huulitulehdus
- äänen käheys (dysfonia)
- matala magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia), mikä voi aiheuttaa heikkoutta ja lihaskouristuksia, käsivarsien ja jalkojen puutumista ja kipua
- valkuaista virtsassa (proteinuria)
- pyörtyminen
- kohonnut maksaentsyymipitoisuus (todetaan verikokeella), joka voi olla merkki maksatulehduksesta
- makuaistin muutokset (dysgeusia)
- lymfosyyttien (eräänlaisten veren valkosolujen) vähyys, joka voi lisätä infektioriskiä
- poikkeavuudet munuaisten laboratoriokokeissa (mahdollinen munuaisvaurio)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi)
- huimaus
- infuusioon liittyvät reaktiot
- vaikea-asteinen veren infektio (sepsis).

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- punaiset, kuivat, hilseilevät, paksuuntuneet läiskät ihossa (psoriaasi)
- kutina, rakkulamuodostus iholla, ihon kuoriutuminen tai haavaumat ja/tai haavaumat suussa tai nenän, nielun tai sukupuolielinten limakalvoissa, mikä voi olla vaikea-asteista (vaikeat ihon lääke-reaktiot)
- sydänpussitulehdus, johon liittyy (joissakin tapauksissa) nesteen kertymistä sydänpussiin (sydänpussin sairaudet)
- aivojen alaosassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka on tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektioita torjuvia soluja nimeltään histiosyytit ja lymfosyytit, mistä voi aiheutua erilaisia oireita
- kasvohermojen ja -lihasten heikkous (kasvohalvaus)
- keliakia (tyypillisiä oireita ovat mm. mahakipu, ripuli ja vatsan turvotus gluteenia sisältävien ruoka-aineiden syömisen jälkeen).

Muut ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puuttuminen tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta).

Jos huomaat jonkin edellä mainituista oireista tai jos jokin näistä oireista pahenee, kerro siitä heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tecentriq-valmisteen säilyttäminen

Terveysthuollon ammattilaiset säilyttävät Tecentriq-valmisteen sairaalassa tai klinikalla.

Säilytysohjeet ovat:

- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä lääkettä, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveysthuollon ammattilainen hävittää lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tecentriq sisältää

- Vaikuttava aine on atetsolitsumabi. Yksi millilitra sisältää 125 mg atetsolitsumabia. Yksi 15 ml:n injektiopullo liuosta sisältää 1875 mg atetsolitsumabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-metioniini, etikkahappo, sakkaroosi, polysorbaatti 20 (ks. kohta 2 Tecentriq sisältää polysorbaattia), rekombinantti ihmisen hyaluronidaasi (rHuPH20) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)

Tecentriq on injektioneste, liuos. Se on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Tecentriq-valmistetta on saatavana 1 lasisen injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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	Malta (See Ireland)
Deutschland Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140	Nederland Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050
Eesti Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380	Norge Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00
Ελλάδα Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	Österreich Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739
España Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00	Polska Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88
France Roche Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00	Portugal Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00
Hrvatska Roche d.o.o. Tel: +385 1 4722 333	România Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01
Ireland Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0) 1 469 0700	Slovenija Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	Slovenská republika Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201
Italia Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471	Suomi/Finland Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500
Κύπρος Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	Sverige Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200
Latvija Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831	United Kingdom (Northern Ireland) Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lääkitysvirheiden estämiseksi on tärkeää tarkistaa injektiopullon etiketit ja siten varmistaa, että annetaan oikeaa potilaalle määrättyä lääkeainetta (laskimoon tai ihon alle annettavaa lääkeainetta).

Tecentriq-injektioneste pitää tarkistaa ennen antoa silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole hiukkasia eikä värinmuutoksia.

Tecentriq-injektioneste on käyttövalmis liuos, jota EI pidä laimentaa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Tecentriq-injektioneste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja terveydenhuollon ammattilaisen pitää valmistella se käyttöön.

Tecentriq-injektionesteen ja polypropeenin (PP), polykarbonaatin (PC), ruostumattoman teräksen (SS), polyvinyylikloridin (PVC) ja polyuretaanien (PU) välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta.

Ruiskun valmistelu

Mikrobiologiselta kannalta Tecentriq-injektioneste pitää käyttää välittömästi sen jälkeen, kun se on siirretty injektiopullosta ruiskuun, sillä lääke ei sisällä antimikrobiaalista säilytysainetta eikä bakteriostaattisia aineita.

- Ota injektiopullo jääkaappisäilytyksestä, ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Vedä Tecentriq-injektionestettä sisältävän injektiopullon koko sisältö steriiliin ruiskuun siirtoneulaa käyttämällä (suositus 18G).
- Irrota siirtoneula ja kiinnitä ihon alle antoa varten tarkoitetut (esim. siipi- eli perhosneulalla varustetut) infuusiovälineet, joissa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 23–25G:n injektioneula. Käytä ihon alle antoon tarkoitettuja infuusiovälineitä, joihin annon yhteydessä jäävä jäännöstilavuus EI ylitä 0,5 ml:aa.
- Esitäytä ihon alle antoon tarkoitettu infuusioletkusto lääkevalmisteliuoksella, jotta infuusioletkustossa oleva ilma poistuu. Lopeta esitäyttö ennen kuin nestettä pääsee neulaan.
- Varmista, että ruiskussa on esitäytön ja mahdollisen ylimäärän ruiskusta poistamisen jälkeen tarkasti 15 ml liuosta.
- Anna välittömästi, jotta vältetään neulan tukkeutuminen. Valmisteltua ruiskua EI SAA säilyttää jo esitäytettyyn ihon alle antoon tarkoitettuun infuusioletkustoon kiinnitettynä.

Jos annosta ei anneta välittömästi, ks. jäljempänä Ruiskun säilytys.

Ruiskun säilytys

- Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.
- Jos annosta ei ole tarkoitus antaa välittömästi, vedä aseptista tekniikkaa käyttäen Tecentriq-injektionestettä sisältävän injektiopullon koko sisältö ruiskuun, jotta määrä vastaa annostilavuutta (15 ml) ja ihon alle antoon tarkoitettujen infuusiovälineiden esitäyttötilavuutta. Irrota siirtoneula ja sulje ruisku korkilla. Ihon alle antoon tarkoitetut infuusiovälineet EIVÄT SAA olla kiinnitettyinä säilytyksen aikana.
- Käyttöön valmisteltua ruiskua voidaan säilyttää valmisteluajankohdasta laskettuna enintään 30 päivää 2–8 °C:ssa ja enintään 8 tuntia ≤ 30 °C:ssa hajapäivänvalossa.
- Jos ruisku on jääkaappisäilytyksessä, anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

Antotapa

Tecentriq-injektioneste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon, ja sitä saa antaa vain injektiona ihon alle.

Ota Tecentriq-injektioneste ennen antoa jääkaapista ja anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Ks. valmisteyhteenvedon kohdasta 6.6 ohjeet Tecentriq-injektionesteen käytöstä ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Anna 15 ml Tecentriq-injektionestettä ihon alle reiteen noin 7 minuutin kestoisena injektiona. Ihonalaiseen antoon tarkoitettujen (esim. siipi- eli perhosneulalla varustettujen) infuusiovälineiden käyttöä suositellaan. Letkustoon jäävää jäännöstilavuutta EI SAA antaa potilaalle.

Injektiokohtaa vaihdellaan vain vasemman ja oikean reiden välillä. Uusi injektio pitää antaa vähintään 2,5 cm:n etäisyydelle aiemmasta kohdasta, eikä sitä saa koskaan antaa alueille, joilla ihossa on punoitusta, mustelma, aristusta tai kovettuma. Muut ihon alle annettavat lääkevalmisteet pitää Tecentriq-valmisteen ihon alle annettavalla lääke muodolla toteutettavan hoito-ohjelman aikana injisoida mieluiten eri kohtiin.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteen pääsy ympäristöön pitää minimoida. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.