

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tecentriq 840 mg innrennslisþykkni, lausn
Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Tecentriq 840 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 14 ml af þykkni inniheldur 840 mg af atezolizumabi*

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 20 ml af þykkni inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi*

Eftir þynningu (sjá kafla 6.6) á endanleg þéttni þynntar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab er mannert einstofna IgG1 mótefni gegn PD-L1 (programmed death-ligand 1), með breyttum Fc-hluta, sem framleitt er með erfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese hamster ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða lítillega gulleitur vökvi. Lausnin er með pH 5,5 – 6,1 og osmólþéttni 129 – 229 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þvagfæraþekjukrabbamein

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem:

- hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd eða
- eru ekki taldir geta fengið cisplatín og eru með æxli sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein án meinvarpa, sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til viðbótarmeðferðar eftir algert brottnám æxlis og meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, en eru með æxli sem tjá PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en eru hvorki með stökkbreytingu í EGFR né umröðun í ALK (sjá viðmið fyrir val sjúklinga í kafla 5.1).

Langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna

(non-squamous) og er með meinvörpum. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK, á eingöngu að nota Tecentriq ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni eftir að viðeigandi marksækin meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Tecentriq ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna (non-squamous) og er með meinvörpum, sem ekki er með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK (sjá kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð, en eru með æxli sem tjá PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna eða á $\geq 10\%$ ónæmisfrumna ífarandi æxli en eru hvorki með stökkbreytingu í EGFR né umröðun í ALK (sjá kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir í meðferð með platínusamböndum (sjá upplýsingar um valviðmið í kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK, ættu einnig að hafa fengið marksæknar meðferðir áður en þeir fá Tecentriq (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein af smáfrumugerð

Tecentriq, ásamt karbóplatíni og etopósíði, er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (sjá kafla 5.1).

Þríneikvætt brjóstakrabbamein

Tecentriq ásamt nab-paclitaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt þríneikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, þar sem æxlið tjáir PD-L1 í $\geq 1\%$ frumna og sjúklingurinn hefur ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Lifrarfrumukrabbamein

Tecentriq, ásamt bevacizumabi, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki hafa áður fengið altæka meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Tecentriq á að hefja af og vera undir eftirliti lækna með reynslu af meðferð við krabbameini.

PD-L1 próf hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, þríneikvætt brjóstakrabbamein eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq einlyfjameðferð

Ef það er tekið fram í ábendingunni á val sjúklinga til meðferðar með Tecentriq á grundvelli tjáningar æxlisins á PD-L1 að vera staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Tecentriq í samsettri meðferð

Velja á sjúklinga með áður ómeðhöndlað þríneikvætt brjóstakrabbamein til meðferðar á grundvelli tjáningar æxlisins á PD-L1, sem staðfest er með gilduðu prófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tecentriq er annað hvort 840 mg í bláæð á tveggja vikna fresti eða 1.200 mg í bláæð á þriggja vikna fresti **eða** 1.680 mg í bláæð á fjögurra vikna fresti, eins og kemur fram í töflu 1.

Kynnið ykkur einnig ítarlegar upplýsingar um lyf sem gefin eru samhliða þegar Tecentriq er gefið í samsettri meðferð (sjá einnig kafla 5.1).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar af Tecentriq til gjafar í bláæð

Ábending	Ráðlagðir skammtar og skömmtunaráætlun	Meðferðarlengd
Einlyfjameðferð með Tecentriq		
Fyrstavalsmeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini	• 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða eitúráhrif verða óviðráðanleg.
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð		
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og ekki er gjaldgengt til meðferðar með platínusamböndum		
Meðferð við lungnakrabbameini án meinvarpa sem ekki er af smáfrumugerð	• 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti	Í 1 ár, nema sjúkdómurinn komi upp á ný eða eitúráhrif verði óásættanleg. Meðferð lengur en í 1 ár hefur ekki verið rannsökuð.
Annarsvalsmeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini	• 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti	Þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur eða eitúráhrif verða óviðráðanleg.
Annarsvalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð		

Ábending	Ráðlagðir skammtar og skömmtunaráætlun	Meðferðarlengd
Tecentriq í samsettri meðferð		
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna ásamt bevacizúmabi, paclitaxeli og karbóplatíni	Inngangs- og viðhaldsfasi: • 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar eða sex meðferðarlotur): Bevacizúmab, paclitaxel og síðan karbóplatín eru gefin á þriggja vikna fresti. Viðhaldsfasi (án krabbameinslyfja): Bevacizúmab á 3 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni	Inngangsfasi og viðhaldsfasi: • 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar eða sex meðferðarlotur): Nab-paclitaxel og karbóplatín eru gefin á degi 1; auk þess er nab-paclitaxel gefið á dögum 8 og 15 í hverri 3 vikna meðferðarlotu.	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.
Fyrstavalsmeðferð við útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð ásamt karbóplatíni og etopósíði	Inngangsfasi og viðhaldsfasi: • 840 mg á 2 vikna fresti eða • 1.200 mg á 3 vikna fresti eða • 1.680 mg á 4 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar meðferðarlotur): Gefa á karbóplatín og síðan etopósíð á degi 1; etopósíð er einnig gefið á dögum 2 og 3 í hverri 3 vikna meðferðarlotu.	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.

Ábending	Ráðlagðir skammtar og skömmtunaráætlun	Meðferðarlengd
Fyrstivalsmeðferð við óskurðtæku þríneikvæðu brjóstakrabbameini, staðbundnu og langt gengnu eða með meinvörpum, ásamt nab-paclitaxeli	840 mg á 2 vikna fresti eða 1.200 mg á 3 vikna fresti eða 1.680 mg á 4 vikna fresti Gefa á Tecentriq á undan nab-paclitaxeli ef lyfin eru gefin sama dag. Gefa á nab-paclitaxel í skömmtum sem nema 100 mg/m² á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlötu	Þar til sjúkdómur versnar eða eitúráhrif verða óviðráðanleg
Meðferð við langt gengnu eða óskurðtæku lifrarfrumukrabbameini, ásamt bevacizúmabi	840 mg á 2 vikna fresti eða 1.200 mg á 3 vikna fresti eða 1.680 mg á 4 vikna fresti Gefa á Tecentriq á undan bevacizúmabi ef lyfin eru gefin sama dag. Bevacizúmab er gefið í skömmtum sem nema 15 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti.	Þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur eða eitúráhrif verða óviðráðanleg.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef skammtur af Tecentriq er ekki gefinn þegar það er fyrirhugað á að gefa hann eins fljótt og unnt er. Breyta á áætlun um lyfjagjöf til að halda réttu millibili milli skammta.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Tecentriq.

Skömmtum frestað eða meðferð hætt (sjá einniq kafla 4.4 og 4.8)

Tafla 2: Ráðleggingar um breytingar á skömmtum af Tecentriq

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Lungnabólga	2. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga hjá sjúklingum sem ekki eru með lifrarfrumukrabbamein	2. stigs: (ALAT eða ASAT > 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði >1,5 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
	3. eða 4. stigs: (ALAT eða ASAT > 5 x efri mörk eðlilegra gilda) <i>eða</i> gallrauði í blóði > 3 x efri mörk eðlilegra gilda)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein	Ef ASAT/ALAT eru innan eðlilegra marka í upphafi og aukast í >3 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> Ef ASAT/ALAT eru >1 x til ≤3 x efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í >5 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> Ef ASAT/ALAT eru >3 x til ≤5 x efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í >8 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	Ef ASAT/ALAT aukast í >10 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> heildargallrauði eykst í >3 x efri mörk eðlilegra gilda	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Ristilbólga	2. eða 3. stigs niðurgangur (aukning um ≥4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) <i>eða</i> ristilbólga með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs niðurgangur eða ristilbólga (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Vanstarfsemi eða ofstarfsemi skjaldkirtils	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq <u>Vanstarfsemi skjaldkirtils:</u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni og þéttni TSH fer minnkandi <u>Ofstarfsemi skjaldkirtils:</u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi
Vanstarfsemi nýrnaheittna	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
Heiladingulsbólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
	4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Sykursýki af tegund 1	3. eða 4. stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur > 250 mg/dl eða 13,9 mmól/l)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar stjórn hefur náðst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni
Útbrot/alvarlegar aukaverkanir á húð	3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar einkenni batna þannig að þau verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
	eða staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos ¹	

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Vöðvaslensheilkenni /vöðvaslensfár, Guillain-Barré heilkenni, heilahimnubólga/heilabólga og andlitslömun	1. eða 2. stigs andlitslömun	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram ef ástandið batnar að fullu. Ef ástandið batnar ekki að fullu meðan hlé er gert á notkun Tecentriq á að hætta notkun Tecentriq fyrir fullt og allt.
	Öll stig vöðvaslensheilkennis /vöðvaslensfárs, Guillain-Barré heilkennis og heilahimnubólgu/heilabólgu	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
	eða 3. eða 4. stigs andlitslömun	
Mænubólga	2., 3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Brisbólga	3. eða 4. stigs aukning á amýlasa eða lípasa í sermi (> 2 x efri mörk eðlilegra gilda) eða 2. eða 3. stigs brisbólga	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð með Tecentriq áfram þegar þéttni amýlasa og lípasa í sermi batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin brisbólga af öllum stigum	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Hjartavöðvabólga	2. stigs eða alvarlegri	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Nýrnabólga	2. stigs: (kreatínínigildi >1,5 til 3,0 x upphafsgildi eða >1,5 til 3,0 x efri mörk eðlilegra gilda)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs: (kreatínínigildi >3,0 x upphafsgildi eða >3,0 x efri mörk eðlilegra gilda)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vöðvabólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq
	4. stigs eða endurkomin 3. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Gollurshússkvillar	1. stigs gollurshússbólga	Hlé gert á notkun Tecentriq ²
	2. stigs eða alvarlegri	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)	Grunur um eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti ¹	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun þar til aukaverkanir batna þannig að þær verði 0.-1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin 3. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt (nema við innkirtlakvilla sem haldið er í skefjum með uppbótarhormónameðferð)
Aðrar aukaverkanir	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Innrennslistengd viðbrögð	1. eða 2. stigs	Draga á úr innrennslishraða eða gera hlé á innrennsli. Halda má meðferð áfram þegar viðbrögðin hafa gengið til baka
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

ALAT = alanín amínótransferasi; ASAT = aspartat amínótransferasi.

Athugið: Stiga á eituráhrif samkvæmt gildandi útgáfu af viðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (NCI-CTCAE).

¹ Óháð alvarleika

² Leggja á ítarlegt mat á hjartastarfsemi til að ákvarða orsök og veita viðeigandi meðferð

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecentriq hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum af Tecentriq handa sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Sjúklingar af asískum uppruna

Vegna aukinna eituráhrifa á blóðmynd sem sáust hjá sjúklingum af asískum uppruna í IMpower150 rannsókninni er ráðlagt að upphafsskammtur af paclitaxel hjá þessum sjúklingum sé 175 mg/m^2 á þriggja vikna fresti.

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Skert lifrastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi. Notkun Tecentriq hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðull ≥ 2

Sjúklingar með ECOG færnistuðul ≥ 2 voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á meðferð við þríneikvæðu brjóstakrabbameini, meðferð við útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð, meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini eftir meðferð með öðrum krabbameinslyfjum og meðferð við lifrurfrumukrabbameini (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lyfjagjöf

Mikilvægt er að athuga merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingnum sé gefið rétt lyfjaform (til gjafar í bláæð eða til gjafar undir húð), samkvæmt ávísun.

Tecentriq til gjafar í bláæð er ekki ætlað til gjafar undir húð og á eingöngu að gefa það með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa innrennislislausnina sem inndælingu eða hleðsluskammt (bolus).

Sjúklingar sem fá Tecentriq í bláæð geta skipt yfir í atezolizumab stungulyf, lausn, eða öfugt.

Gefa á upphafsskammt af Tecentriq í bláæð á 60 mínútum. Ef fyrsta innrennsli þolist vel má gefa öll síðari innrennsli á 30 mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu og meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Flestar ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem fram komu við meðferð með atezolizumabi gengu til baka þegar hlé var gert á gjöf atezolizumabs og meðferð með barksterum og/eða stuðningsmeðferð hafin. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi hafa komið fram. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir af atezolizumabi geta komið fram eftir að síðasti skammtur af atezolizumabi hefur verið gefinn.

Ef grunur leikur á um ónæmismiðlaðar aukaverkanir á að leggja vandlegt mat á ástandið til að sannreyna orsökina eða útiloka aðrar orsakir. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum, eftir því hve alvarlegar aukaverkanirnar eru. Þegar ástandið hefur batnað þannig að það sé orðið ≤ 1 . stigs á að minnka skammta barkstera smám saman á ≥ 1 mánuði. Samkvæmt takmörkuðum gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum þar sem ekki náðist stjórn á ónæmismiðluðum aukaverkunum með altækri meðferð með barksterum gæti þurft að íhuga meðferð með öðrum altækum ónæmisbælandi lyfjum.

Hætta þarf meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt við endurkomnar 3. stigs ónæmismiðlaðar aukaverkanir og 4. stigs ónæmismiðlaðar aukaverkanir, nema við innkirtlakvilla sem meðhöndlaðir eru með hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Gögn úr áhorfsrannsóknum benda til þess að hjá sjúklingum sem fyrir eru með sjálfsnæmissjúkdóm sé hætt á ónæmismiðluðum aukaverkunum aukin eftir meðferð með varðstöðvahemlum (immune checkpoint inhibitor), borið saman við hættu hjá sjúklingum sem ekki voru með sjálfsnæmissjúkdóm

fyrir. Auk þess var algengt að köst undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdóms kæmu fram, en meirihluti þeirra var vægur og viðráðanlegur.

Ónæmismiðluð lungnabólga

Tilvik lungnabólgu, þ.m.t. banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lungnabólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmismiðlaða lungnabólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs lungnabólgu og hefja meðferð með 1-2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs lungnabólgu.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Tilvik lifrabólgu, sem sum hafa verið banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lifrabólgu.

Mæla á aspartat amínótransferasa (ASAT), alanín amínótransferasa (ALAT) og gallrauða áður en meðferð með atezolizumabi hefst, reglulega meðan á henni stendur og eftir því sem tilefni er til samkvæmt klínísku mati.

Hjá sjúklingum sem ekki eru með lifrarfrumukrabbamein á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi ef 2. stigs tilvik (ALAT eða ASAT >3 til $5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $>1,5$ til $3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda) er viðvarandi í meira en 5 til 7 daga og hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildu lyfi. Ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði.

Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs tilvik (ALAT eða ASAT $>5,0 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $>3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda).

Hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi ef ALAT eða ASAT eru innan eðlilegra marka í upphafi og aukast í $>3 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda, eða eru $>1 \times$ til $\leq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í $>5 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða eru $>3 \times$ til $\leq 5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í $>8 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda, og þetta ástand er viðvarandi í meira en 5 til 7 daga, og hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildu lyfi. Ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði.

Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef ALAT eða ASAT aukast í $>10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði eykst í $>3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Tilvik niðurgangs eða ristilbólgu hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna ristilbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. eða 3. stigs niðurgang (aukning um ≥ 4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) eða ristilbólgu (með einkennum). Ef um er að ræða 2. stigs

niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess ef einkenni eru viðvarandi eða koma aftur. Ef um er að ræða 3. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar af metýlprednisólóni eða jafngildi þess á dag). Þegar einkenni batna á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip). Taka á tillit til hugsanlegs rofs á meltingarvegi sem getur fylgt ristilbólgu.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna, heiladingulsbólga og sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna innkirtlakvilla. Mæla á starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með atezolizumabi hefst og reglulega meðan á henni stendur. Íhuga á viðeigandi meðferð handa sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa við upphaf meðferðar.

Einkennalausir sjúklingar með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa mega fá atezolizumab. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormóni eftir þörfum. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils án einkenna er hægt að meðhöndla hana með uppbótarmeðferð án barkstera. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ofstarfsemi skjaldkirtils með einkennum og hefja meðferð með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils eftir þörfum. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar náðst hefur stjórn á einkennum og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða vanstarfsemi nýrnahettna með einkennum og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur).

Við 2. eða 3. stigs heiladingulsbólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess), ásamt hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur). Við 4. stigs heiladingulsbólgu á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt.

Hefja á meðferð með insúlíni við sykursýki af tegund 1. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur >250 mg/dl eða 13,9 mmól/l). Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef stjórn næst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni.

Ónæmismiðluð heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnubólga/heilabólga hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna heilahimnubólgu eða heilabólgu.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða heilahimnubólgu eða heilabólgu af öllum alvarleikastigum. Hefja á meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Ónæmismiðlaðir taugakvillar

Vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni, sem geta verið lífshættuleg, og andlitslömum (facial paresis) hafa sést hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna kvilla í hreyfi- eða skyntaugum.

Mænubólga hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna sem geta bent til mænubólgu.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni af öllum alvarleikastigum. Íhuga á að hefja meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 1. eða 2. stigs andlitslömum og íhuga altæka meðferð með barksterum (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar á dag af prednisóni eða jafngildi þess). Eingöngu má hefja meðferð á ný ef ástandið batnar að fullu. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs andlitslömum eða einhvern annan taugakvilla sem ekki batnar að fullu meðan hlé er gert á meðferð með atezolizumabi.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 2., 3. eða 4. stigs mænubólgu.

Ónæmismiðluð brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. aukning á sermisgildum amýlasa og lípasa, hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna sem benda til bráðrar brisbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs aukningu á amýlasa eða lípasa í sermi ($>2 \times$ efri mörk eðlilegra gilda), eða 2. eða 3. stigs brisbólgu, og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að fylgja meðferðinni eftir með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar semisgildi amýlasa og lípasa batnar þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna, eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs brisbólgu eða endurkomna brisbólgu af öllum alvarleikastigum.

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga, þ.m.t. banvæn tilvik, hefur sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna hjartavöðvabólgu. Hjartavöðvabólga getur einnig verið klínísk birtingarmynd vöðvabólgu og á að meðhöndla hana samkvæmt því.

Meta á sjúklinga með einkenni sem tengjast hjarta eða hjarta og lungum með tilliti til hugsanlegrar hjartavöðvabólgu, til að tryggja að fljótt verði gripið til viðeigandi ráðstafana. Ef grunur er um hjartavöðvabólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi, hefja tafarlaust altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess og hefja hjartarannsókn með greiningu og uppvinnslu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar greining hjartavöðvabólgu liggur fyrir á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef hjartavöðvabólgan er ≥ 2 . stigs (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Vart hefur orðið við nýrnabólgu í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs nýrnabólgu og hefja altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef tilvikið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs nýrnabólgu.

Ónæmismiðluð vöðvabólga

Tilvik vöðvabólgu, þ.m.t. banvæn tilvik, hafa sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna vöðvabólgu. Fylgjast á með sjúklingum sem hugsanlega eru með vöðvabólgu, með tilliti til ummerkja hjartavöðvabólgu.

Ef ummerki eða einkenni vöðvabólgu koma fram hjá sjúklingi á að fylgjast náið með honum og vísa honum tafarlaust til sérfræðings, til mats og meðferðar. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. eða 3. stigs vöðvabólgu og hefja meðferð með barksterum (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess). Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr notkun barkstera eftir því sem klínískt tilefni er til. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef tilvikið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni til inntöku eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs vöðvabólgu eða 3. stigs endurkomna vöðvabólgu, eða ef ekki er unnt að draga úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag innan 12 vikna eftir að kvillinn kom fram.

Ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. tilvik Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepsloss, hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til gruns um alvarlegar aukaverkanir á húð og útiloka á aðrar orsakir. Við grun um alvarlegar aukaverkanir á húð á að vísa sjúklingum til sérfræðings til frekari greiningar og meðferðar.

Viðbrögð fara eftir alvarleika aukaverkunarinnar. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 3. stigs húðviðbrögð og hefja altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Halda má meðferð með atezolizumabi áfram ef einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs húðviðbrögð og hefja meðferð með barksterum.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi hjá sjúklingum þar sem grunur er um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos. Við staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að nota atezolizumab handa sjúklingum sem hafa fengið alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á húð við fyrri meðferð með öðrum ónæmismíðlaðum krabbameinslyfjum.

Ónæmismíðlaðir gollurshússkvillar

Gollurshússkvillar, þ.m.t. gollurshússbólga, vökvæðun í gollurshúsi og hjartaþröng (cardiac tamponade), sem í sumum tilvikum voru banvænir, hafa sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna gollurshússkvilla.

Ef grunur er um 1. stigs gollurshússbólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hafa tafarlaust samráð við sérfræðing í hjartasjúkdómum, ásamt þaulskoðun og greiningu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Ef grunur er um ≥ 2 . Stigs gollurshússkvilla á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi, hefja tafarlaust altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess og hafa tafarlaust samráð við sérfræðing í hjartasjúkdómum, ásamt þaulskoðun og greiningu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar greining gollurshússkvilla hefur verið staðfest á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða ≥ 2 . stigs gollurshússkvilla (sjá kafla 4.2).

Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Tilkynnt hefur verið um eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab (sjá kafla 4.8). Hafa á eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti í huga ef einkenni cytótínlosunarheilkennis eru ódæmigerð eða dragast á langinn. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti. Ef grunur leikur á um eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti á að hætta notkun atezolizumabs fyrir fullt og allt og vísa sjúklingum til sérfræðings til frekari greiningar og meðferðar.

Aðrar ónæmismíðlaðar aukaverkanir

Vegna verkunarháttar atezolizumabs geta aðrar hugsanlega ónæmismíðlaðar aukaverkanir komið fyrir, þar með talið blöðrubólga án sýkingar.

Leggja skal mat á allar aukaverkanir sem grunur er um að séu ónæmismíðlaðar til þess að útiloka aðrar orsakir. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmismíðlaðra aukaverkana og byggt á alvarleika viðbragðanna, meðhöndla með breytingum á meðferð og barksterum samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

Innrennslistengd viðbrögð

Vart hefur orðið við innrennslistengd viðbrögð við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð á að draga úr hraða innrennslis eða gera hlé á meðferð. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð. Sjúklingar sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð geta haldið áfram að fá atezolizumab undir nánu eftirliti; íhuga má lyfjaforgjöf með hitastillandi lyfjum og andhistamínum.

Sértækar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með tiltekna sjúkdóma

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxel og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna

Læknar eiga að íhuga vandlega samanlagða áhættu við samhliða notkun atezolizumabs, bevacizumabs, paclitaxels og karbóplatíns áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.8).

Notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli við þríneikvæðu brjóstakrabbameini með meinvörpum

Daufkyrningafæð og útlægir taugakvillar sem koma fram meðan á meðferð með atezolizumabi og nab-paclitaxeli stendur geta gengið til baka ef hlé er gert á gjöf nab-paclitaxels. Læknar eiga að kynna sér Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nab-paclitaxel með tilliti til sérstakra varúðarráðstafana og frábendinga lyfsins.

Notkun atezolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð en eru ekki taldir geta fengið cisplatín

Einkenni og horfur sjúklinga í hópi 1 við upphaf IMvigor210-rannsóknarinnar voru á heildina lítið sambærileg við sjúklinga á sjúkradeildum sem ekki voru taldir geta fengið cisplatín en samsett meðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt karbóplatín var talin henta. Ekki liggja fyrir gögn um þann undirhóp sjúklinga sem ekki er talinn geta fengið neina meðferð með krabbameinslyfi; því á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með greinilega æxlisíferð í stórar æðar í brjóstholi eða lungnaskemmdir með tærum holrúmmum samkvæmt myndgreiningu, voru útilokaðir frá klínísku lykilrannsókninni IMpower150 eftir að allnokkur tilvik banvænna lungnablæðinga höfðu komið fram, en það er þekkt áhætta við meðferð með bevacizumabi.

Þar sem engin gögn liggja fyrir á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og stökkbreytingar í EGFR (EGFR+), þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á meðferð með erlotiníbi og bevacizumabi stóð

Engin gögn liggja fyrir úr IMpower150 rannsókninni um verkun atezolizumab ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og stökkbreytingar í EGFR (EGFR+), þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á meðferð með erlotiníbi og bevacizumabi stóð.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein

Gögn um sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og lifrarsjúkdóm í Child-Pugh flokki B, sem hafa fengið atezolizumab ásamt bevacizumabi eru mjög takmörkuð og enn liggja ekki fyrir nein gögn um sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og lifrarsjúkdóm í Child-Pugh flokki C.

Sjúklingar sem fá bevacizumab eru í aukinni hættu á blæðingum og tilkynnt hefur verið um alvarlegar blæðingar frá meltingarfærum, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein sem fengu meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi. Skima skal sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein fyrir æðahnútum í vélinda og meðhöndla þá samkvæmt klínískum venjum áður en samsett meðferð með atezolizumabi og bevacizumabi er hafin. Hætta á meðferð með bevacizumabi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs blæðingar á samsettri meðferð. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab.

Sykursýki getur komið fram meðan á meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi stendur. Læknar ættu að fylgjast með glúkósa í blóði áður en meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi hefst og meðan á henni stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Notkun atezolizumabs eins sér sem fyrstavalmeðferð við lungnakrabbameini með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð

Læknar eiga að íhuga seinkun á því að áhrif af atezolizumabi komi fram áður en þeir hefja notkun lyfsins eins sér sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Eftir slembiröðun sáust fleiri dauðsföll fyrstu 2,5 mánuði hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab borið saman við þá sem fengu krabbameinslyf, en síðan kom fram langtíma ávinningur varðandi lifun. Ekki tókst að greina neina sértæka þætti sem tengdust þessum snemmkomnu dauðsföllum (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirtalda kvilla voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum: sögu um sjálfsnæmissjúkdóma, sögu um lungnabólgu, virk meinvörp í heila, ECOG færnistuðul ≥ 2 (nema fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir til meðferðar með platínusamböndum), HIV, lifrabólgu B eða lifrabólgu C sýkingu (fyrir sjúklinga sem ekki voru með lifrarfrumukrabbamein), verulegan hjarta- og æðasjúkdóm og sjúklingar með óviðunandi blóðmynd og starfsemi markklíffæra (end-organ function). Sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina, eða sýklalyf til inntöku eða í æð innan 2 vikna fyrir upphaf meðferðar með rannsóknarlyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Sjúklingakort

Læknar þurfa að ræða við sjúklinga um áhættu sem tengist meðferð með Tecentriq. Sjúklingar fá afhent sjúklingakort og fyrirmæli um að bera það alltaf á sér.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum atezolizumabs við önnur lyf. Þar sem atezolizumab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki búist við neinum milliverkunum við önnur lyf.

Forðast á altæka notkun barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með atezolizumabi er hafin, vegna hugsanlegra áhrifa þeirra á lyfhrif og verkun atezolizumabs. Þó er hægt að nota altæka meðferð með barksterum eða önnur ónæmisbælandi lyf til að meðhöndla ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir að meðferð með atezolizumabi er hafin (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með atezolizumabi stendur og í 5 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðgangi

Engin gögn liggja fyrir um notkun atezolizumabs á meðgöngu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á þroskun eða æxlun. Dýraránnsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðferilsins í líkönum sem líkja eftir þungun hjá músum getur valdið ónæmismiðlaðri höfnun fósturs, sem leiðir til fósturdauða (sjá kafla 5.3). Þessar niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á að vegna verkunarháttar atezolizumabs geti gjöf lyfsins á meðgöngu valdið fósturskaða, þ.m.t. aukið tíðni fósturláta og andvana fæðinga.

Vitað er að manna immúnóglóbúlín úr flokki G1 (IgG1) fara yfir fylgju og þar sem atezolizumab er IgG1-mótefni gæti það borist frá móður til fósturs.

Ekki á að nota atezolizumab á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með atezolizumabi.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort atezolizumab skilst út í brjóstamjólki. Atezolizumab er einstofna mótefni og gert er ráð fyrir því að það sé til staðar í broddmjólki og síðan í litlum mæli í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Tecentriq, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um hugsanleg áhrif atezolizumabs á frjósemi. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á hugsanlegum eitursáhrifum atezolizumabs á æxlun eða þroskun, en samkvæmt 26 vikna rannsókn á eitursáhrifum endurtekinna skammta hafði atezolizumab áhrif á tíðahring við AUC sem áætlað var að næmi u.þ.b. 6-földu AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta og voru þessi áhrif afturkræf (sjá kafla 5.3). Engin áhrif sást á æxlunarferri karldýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tecentriq hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir þreytu ættu þó ekki að aka eða stjórna vélum fyrr en einkenni eru horfin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi atezolizumabs sem einlyfjameðferðar eru byggðar á uppsöfnuðum gögnum frá 5.039 sjúklingum með ýmsar tegundir æxla. Algengustu aukaverkanir (>10%) voru þreyta (29,3%), minnkuð matarlyst (20,1%), útbrot (19,7%), ógleði (18,8%), hósti (18,2%), niðurgangur (18,1%), hiti (17,9%), mæði (16,6%), liðverkir (16,2%), kláði (13,3%), þróttleysi (13%), bakverkur (12,2%), uppköst (11,7%), þvagfærasýkingar (11%) og höfuðverkur (10,2%).

Öryggi atezolizumabs við gjöf ásamt öðrum lyfjum hefur verið metið hjá 4.535 sjúklingum með ýmsar tegundir æxla. Algengustu aukaverkanir ($\geq 20\%$) voru blóðleysi (36,8%), dauðkyrningafæð (36,6%), ógleði (35,5%), þreyta (33,1%), hárlos (28,1%), útbrot (27,8%), niðurgangur (27,6%), blóðflagnafæð (27,1%), hægðatregða (25,8%), minnkuð matarlyst (24,7%) og útlægur taugakvilli (24,4%).

Notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

Öryggissnið við notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (IMpower010-rannsóknin) var almennt svipað og sameinað heildaröryggissnið við einlyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi. Þó var tíðni ónæmismiðlaðra aukaverkana atezolizumabs í IMpower010-rannsókninni 51,7%, borið saman við 38,4% í samarlögðum gögnum um sjúklinga með langt genginn sjúkdóm sem fengu einlyfjameðferð. Engar nýjar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu í ljós við viðbótarmeðferð.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni

Í rannsókn á notkun lyfsins til fyrstavalsmeðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (IMpower150) sást hærri heildartíðni aukaverkana við meðferð með fjórum lyfjum; atezolizumabi, bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni en við meðferð með atezolizumabi,

paclitaxeli og karbóplatíni, þ.m.t. 3. og 4. stigs aukaverkanir (63,6% borið saman við 57,5%), 5. stigs aukaverkanir (6,1% borið saman við 2,5%), aukaverkanir sem beinast sérstaklega að atezolizumabi (52,4% borið saman við 48,0%) og aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð (33,8% borið saman við 13,3%). Tilkynnt var um ógleði, niðurgang, munnbólgu, þreytu, hita, slímhúðarbólgu, minnkaða matarlyst, minnkaða líkamsþyngd, háþrýsting og prótein í þvagi með hærri tíðni ($\geq 5\%$ munur) hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni. Aðrar klínískt mikilvægar aukaverkanir sem sáust með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni voru blóðnasir, blóðhósti og heilablóðfall, þ.m.t. banvæn tilvik.

Frekari upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir eru í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af atezolizumabi sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum í töflu 3. Aukaverkanir sem þekktar eru við einlyfjameðferð með atezolizumabi eða krabbameinslyfjum geta komið fram við samsetta meðferð þessara lyfja, þó svo að þær aukaverkanir hafi ekki verið tilkynntar í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð. Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með atezolizumabi

Atezolizumab einlyfjameðferð		Atezolizumab í samsettri meðferð
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	þvagfærasýking ^a	lungnasýking ^b
Algengar		sýkласótt (sepsis) ^{aj}
Blóð og eitlar		
Mjög algengar		blóðleysi, blóðflagnafæð ^d , daufkyrningafæð ^e , hvítfrumnafæð ^f
Algengar	blóðflagnafæð ^d	eitilfrumnafæð ^g
Mjög sjaldgæfar	eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti	eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti
Ónæmiskerfi		
Algengar	innrennslistengd viðbrögð ^h	innrennslistengd viðbrögð ^h
Innkirtlar		
Mjög algengar		vanstarfsemi skjaldkirtils ⁱ
Algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils ⁱ , ofstarfsemi skjaldkirtils ^j	ofstarfsemi skjaldkirtils ^j
Sjaldgæfar	sykursýki ^k , vanstarfsemi nýrnahettna ^l , heiladingulsbólga ^m	heiladingulsbólga ^m
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	minnkuð matarlyst	minnkuð matarlyst
Algengar	blóðkalíumlækkun ^{ae} , blóðnatríumlækkun ^{af} , blóðsykurhækkun	blóðkalíumlækkun ^{ae} , blóðnatríumlækkun ^{af} , blóðmagnesiumlækkun ⁿ
Taugakerfi		
Mjög algengar	höfuðverkur	útlægur taugakvilli ^o , höfuðverkur
Algengar		yfirlið, sundl
Sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni ^p , heilahimnu- og heilabólga ^q	

Atezolizumab einlyfjameðferð		Atezolizumab í samsettri meðferð
Mjög sjaldgæfar	vöðvaslensheilkenni ⁱ , andlitslömum, mænubólga	andlitslömum
Augu		
Mjög sjaldgæfar	æðahjúpsbólga	
Hjarta		
Algengar	gollurshússkvillar ^{ao}	
Sjaldgæfar		gollurshússkvillar ^{ao}
Mjög sjaldgæfar	hjartavöðvabólga ^s	
Æðar		
Mjög algengar		háþrýstingur ^{ai}
Algengar	lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	mæði, hósti	mæði, hósti, nefkoksbólga ^{am}
Algengar	lungnabólga ^t , súrefnisskortur ^{ag} , nefkoksbólga ^{am}	raddtruflun (dysphonia)
Meltingarfæri		
Mjög algengar	ógleði, uppköst, niðurgangur ^u	ógleði, uppköst, niðurgangur ^u , hægðatregða
Algengar	ristilbólga ^v , kviðverkur, kyngingarerfiðleikar, verkur í munni og koki ^w , munnþurrkur	munnbólga, bragðtruflanir
Sjaldgæfar	brislbólga ^x	
Mjög sjaldgæfar	glútenóþol	glútenóþol
Lifur og gall		
Algengar	hækkun á ASAT gildum, hækkun á ALAT gildum, lifrabólga ^y	hækkun á ASAT gildum, hækkun á ALAT gildum
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	útbrot ^z , kláði	útbrot ^z , kláði, hárlos ^{ah}
Algengar	húðþurrkur ^{ap}	
Sjaldgæfar	alvarlegar aukaverkanir á húð ^{ak} , sóri ^{an}	alvarlegar aukaverkanir á húð ^{ak} , sóri ^{an}
Mjög sjaldgæfar	blöðrusóttarlíki (pemphigoid)	blöðrusóttarlíki (pemphigoid)
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	liðverkir, bakverkir	Liðverkir, vöðva- og beinverkir ^{aa} , bakverkir
Algengar	vöðva- og beinverkir ^{aa}	
Sjaldgæfar	vöðvabólga ^{ab}	
Nýru og þvægfæri		
Algengar	hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c	próteinmiga ^{ac} , hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c
Sjaldgæfar	nýrnabólga ^{ad}	
Tíðni ekki þekkt	blöðrubólga án sýkingar ^{al}	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	hiti, þreyta, þróttleysi	hiti, þreyta, þróttleysi, útlímabjúgur
Algengar	inflúensulíkur lasleiki, kuldaþrollur	
Rannsóknaniðurstöður		
Algengar		hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði
Sjaldgæfar	hækkað gildi kreatínínasa í blóði	

^a Þ.m.t. tilkynningar um þvægfærasýkingar, blöðrubólgu, nýra- og skjóðubólgu (pyelonephritis), þvægfærasýkingar af völdum *Escherichia*, þvægfærasýkingar af völdum baktería, nýrnasýking, bráða nýra- og nýraskjóðubólgu, langvinna nýra- og nýraskjóðubólgu, nýraskjóðubólgu, ígerð í nýra, þvægfærasýkingu af völdum streptókokka, þvagrásarbólgu, þvægfærasýkingar af völdum sveppa, þvægfærasýkingar af völdum *Pseudomonas*.

- ^b Þ.m.t. tilkynningar um lungnabólgu, berkjubólgu, sýkingu í neðri hluta öndunarvegjar, fleiðruútflæði með sýkingu, barka- og berkjubólgu, ódæmigerða lungnabólgu, ígerð í lungum, versnun langvinnar öndunarfæraskjúðoms með sýkingu, lungnabólgu við krabbameinsæxli (paracancerous pneumonia), graftar- og loftbrjóst (pyopneumothorax), fleiðrusýkingu, lungnabólgu eftir aðgerð.
- ^c Þ.m.t. tilkynningar um aukna þéttni kreatínins í blóði, blóðkreatínínhækkun.
- ^d Þ.m.t. tilkynningar um blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna.
- ^e Þ.m.t. tilkynningar um daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga, daufkyrningafæð með hita, blóðsýkingu með daufkyrningafæð (neutropenic sepsis), kyrningafæð.
- ^f Þ.m.t. tilkynningar um minnkaðan fjölda hvíttra blóðfrumna, hvítfrumnafæð.
- ^g Þ.m.t. tilkynningar um eitilfrumnafæð, minnkaðan fjölda eitilfrumna.
- ^h Þ.m.t. tilkynningar um innrennslistengd viðbrögð, cýtókinlosunarheilkenni, ofnæmi, bráðafnæmi.
- ⁱ Þ.m.t. tilkynningar um mótefni gegn skjaldkirtilsmótefnavökum, vanstarfsemi skjaldkirtils af völdum sjálfsnæmis, skjaldkirtilsbólgu af völdum sjálfsnæmis, lækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, hækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, skjaldhagsröskun (euthyroid sick syndrome), skjaldkepp (goitre), vanstarfsemi skjaldkirtils, ónæmismiðlaða vanstarfsemi skjaldkirtils, ónæmismiðlaða skjaldkirtilsbólgu, spiklopa (myxoedema), frumkomna vanstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilskvilla, lækkuð gildi skjaldkirtilshormóna, óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á starfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólgu, bráða skjaldkirtilsbólgu, lækkað gildi týroxíns, lækkað gildi frís týroxíns, hækkað gildi frís týroxíns, hækkað gildi týroxíns, lækkað gildi tríjóðótýroníns, hækkað gildi tríjóðótýroníns, óeðlileg gildi frís tríjóðótýroníns, lækkað gildi frís tríjóðótýroníns, hækkað gildi frís tríjóðótýroníns, dulda skjaldkirtilsbólgu (silent thyroiditis).
- ^j Þ.m.t. tilkynningar um ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkeppseitrun (Basedows sjúkdóm), augnkvilla af völdum innkirtlaröskunar (endocrine ophthalmopathy), útstæð augu.
- ^k Þ.m.t. tilkynningar um sykursýki, sykursýki af tegund 1, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (diabetic ketoacidosis), ketónblóðsýringu.
- ^l Þ.m.t. tilkynningar um vanstarfsemi nýrnahefna, lækkað gildi kortikótrópíns í blóði, skort á sykursturum, frumkomna vanstarfsemi nýrnahefna, afleidda vanstarfsemi nýrnahefnetubarkar.
- ^m Þ.m.t. tilkynningar um heiladingulsbólgu, vanstarfsemi heiladinguls, afleidda vanstarfsemi nýrnahefnetubarkar og hitastjórnunarkvilla (temperature regulation disorder).
- ⁿ Þ.m.t. tilkynningar um blóðmagnesiumlækkun, minnkaða þéttni magnesiums í blóði.
- ^o Þ.m.t. tilkynningar um útlægan taugakvilla, taugakvilla af völdum sjálfsnæmis (autoimmune neuropathy), útlægan skyntaugakvilla, fjöltaugakvilla, ristil (herpes zoster), útlægan hreyfitaugakvilla, axlargrindarheilkenni (neuralgic amyotrophy), útlægan skyn- og hreyfitaugakvilla, eitrunartaugakvilla (toxic neuropathy), taugasímakvilla (axonal neuropathy), taugaflækjukvilla í lendhrygg (lumbosacral plexopathy), taugaliðkvilla (neuropathic arthropathy), útlæga taugasýkingu, taugabólgu, ónæmismiðlaðan taugakvilla.
- ^p Þ.m.t. tilkynningar um Guillain-Barré heilkenni, vaxandi linkulömun (ascending flaccid paralysis) og afmýlandi fjöltaugakvilla (demyelinating polyneuropathy).
- ^q Þ.m.t. tilkynningar um heilabólgu, sjálfsnæmisheilabólgu, heilahimnubólgu, heilahimnubólgu án sýkingar, ljósfælni.
- ^r Þ.m.t. tilkynningar um vöðvaslensfár (myasthenia gravis).
- ^s Þ.m.t. tilkynningar um hjartavöðvabólgu, sjálfsnæmishjartavöðvabólgu og ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu.
- ^t Þ.m.t. tilkynningar um lungnabólgu, íferð í lungu, berkjungabólgu (bronchiolitis), ónæmismiðlaðan lungnasjúkdóm, ónæmismiðlaða lungnabólgu, millilífslungnasjúkdóm, lungnablöðrubólgu, ógegnsæ lungu, bandvefsmýndun í lungum, eitiráhrif á lungu, geislunarlungnabólgu.
- ^u Þ.m.t. tilkynningar um niðurgang, bráða hægðalosunarþörf, tíðar hægðir, ofhreyfingar í meltingarfærum.
- ^v Þ.m.t. tilkynningar um ristilbólgu, sjálfsnæmisristilbólgu, blóðþurrðarristilbólgu, smásæja ristilbólgu (colitis microscopic), sáraristilbólgu, hjáveituristilbólgu (diversion colitis), ristilbólgu með rauðkyrningafjöld (eosinophilic colitis), ónæmismiðlaða þarma- og ristilbólgu.
- ^w Þ.m.t. tilkynningar um verk í munni og koki, óþægindi í munni og koki, ertingu í hálsi.
- ^x Þ.m.t. tilkynningar um brisbólgu af völdum sjálfsnæmis, brisbólgu, bráða brisbólgu, hækkað gildi lípasa, hækkað gildi amýlása.
- ^y Þ.m.t. tilkynningar um skínholtsvökva, sjálfsnæmislifrabólgu, frumurof í lifur, lifrabólgu, bráða lifrabólgu, eitrunarlifrabólgu, eitiráhrif á lifur, ónæmismiðlaða lifrabólgu, lifrarkvilla, lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabíln, fitulífur (hepatic steatosis), lifraráverka, lifrarskemmdir, blæðandi æðahnúta í vélinda, æðahnúta í vélinda, sjálfspottna lífhimnubólgu af völdum baktería.
- ^z Þ.m.t. tilkynningar um þrymlabólur, blöðrur, húðbólgu, húðbólgu sem líkist þrymlabólum, ofnæmishúðbólgu, lyfjaútbrot, exem, exem með sýkingu, roðapöt, roða á augnlokum, útbrot á augnlokum, endurtekin útbrot á sama stað, hársöksbólgu, kýli (furuncle), húðbólgu á höndum, ónæmismiðlaða húðbólgu, blöðrur á vörum, blóðfylltar blöðrur í munni, handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), blöðrusóttarlíki (pemphigoid), útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnu-örðuútbrot, mislingalík útbrot, örðuútbrot, örðuflögnunarútbrot (rash papulosquamous), útbrot með kláða, graftarútbrot, blöðruútbrot, húðbólgu á pung, flösu húðbólgu, húðflögnun, eitiráhrif á húð, sár á húð, útbrot þar sem stungið er á æð.
- ^{aa} Þ.m.t. tilkynningar um verki í stoðkerfi, vöðvaverki, beinverki.

- ^{ab} Þ.m.t. tilkynningar um vöðvabólgu, rákvöðvalýsu, fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica), húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis), ígerð í vöðva, mýóglóbín í þvagi, vöðvakvilla, fjölvöðvabólgu.
- ^{ac} Þ.m.t. tilkynningar um próteinmigu, prótein í þvagi, hemóglóbín í þvagi, óeðlilegt þvag, nýrungaheilkenni, albúmín í þvagi.
- ^{ad} Þ.m.t. tilkynningar um nýrnabólgu, sjálfsnæmisnýrnabólgu, Henoch-Schönlein purpura nýrnabólgu, nýrahnóðrabólgu með æxlissjúkdómi (paraneoplastic glomerulonephritis), nýrnápílu- og millivefsbólgu í nýra.
- ^{ae} Þ.m.t. tilkynningar um blóðkalíumlækkun, minnkaða þéttni kalíums í blóði.
- ^{af} Þ.m.t. tilkynningar um blóðnatríumlækkun, minnkaða þéttni natríums í blóði.
- ^{ag} Þ.m.t. tilkynningar um súrefnisskort, minnkaða súrefnismettun, lækkaðan pO₂.
- ^{ah} Þ.m.t. tilkynningar um hárlos, augnháramissi, blettaskalla, alskalla, vanhæringu (hypotrichosis).
- ^{ai} Þ.m.t. tilkynningar um háþrýsting, aukinn blóðþrýsting, bráðan háþrýsting (hypertensive crisis), aukinn slagbilsþrýsting, hlébilsháþrýsting, ófullnægjandi stjórn blóðþrýstings, háþrýstingssjónukvilla, háþrýstingsnýrnakvilla, háþrýsting af óþekktri orsök (essential hypertension), réttstöðuháþrýsting (orthostatic hypertension).
- ^{aj} Þ.m.t. tilkynningar um sýklasótt, sýklasóttarlost, þvagsýklasótt, sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar, lungnasýklasótt, sýklasótt af völdum baktería, sýklasótt af völdum klebsiella, kviðarholssýklasótt, sýklasótt af völdum candida, sýklasótt af völdum escherichia, sýklasótt af völdum pseudomonas, sýklasótt af völdum staphylokokka.
- ^{ak} Þ.m.t. tilkynningar um húðbólgu með blöðrum, flögnunarútbrot, regnbogaroðasótt, flögnunarhúðbólgu, útbreidda skinnflagningsbólgu (dermatitis exfoliative generalised), eitrunarútbrot í húð (toxic skin eruption), Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrminga og altækum einkennum (DRESS), húðþekjudrepslos, æðabólgu í húð.
- ^{al} Þ.m.t. tilkynningar um blöðrubólgu án sýkingar og ónæmismiðlaða blöðrubólgu.
- ^{am} Þ.m.t. tilkynningar um nefkoksbólgu, nefstíflu og nefrennsli.
- ^{an} Þ.m.t. tilkynningar um sóra og sóralíka húðbólgu (dermatitis psoriasiform).
- ^{ao} Þ.m.t. tilkynningar um gollurshússbólgu, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartaþröng (cardiac tamponade) og gollursþrengingu (pericarditis constrictive).
- ^{ap} Þ.m.t. tilkynningar um þurra húð og hrjúfa húð (xerosis).

Lýsing valinna aukaverkana

Eftirtalin gögn endurspegla upplýsingar um mikilvægar aukaverkanir af atezolizumabi sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Ítarlegar upplýsingar um mikilvægar aukaverkanir af atezolizumabi þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð eru veittar ef munur í samanburði við einlyfjameðferð með atezolizumabi hefur klíníska þýðingu. Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana eru í köflum 4.2 og 4.4.

Ónæmismiðluð lungnabólga

Lungnabólga kom fram hjá 3,0% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (151/5.039). Hjá þessum sjúklingum voru þrjú tilvik banvæn. Miðgildi tíma þar til lungnabólga kom fram var 3,7 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 29,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,7 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 27,8+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lungnabólga leiddi til þess að 41 sjúklingur (0,8%) hætti notkun atezolizumabs. Lungnabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (92/5.039).

Ónæmismiðluð lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (88/5.039). Hjá þessum 88 sjúklingum voru þrjú tilvik banvæn. Miðgildi tíma þar til lifrabólga kom fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 26,3 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1 mánuður (á bilinu 0 dagar til 52,1+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lifrabólga leiddi til þess að 46 sjúklingar (0,9%) hættu notkun atezolizumabs. Lifrabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 2,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (130/5.039).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ristilbólga kom fram hjá 1,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (62/5.039). Miðgildi tíma þar til ristilbólga kom fram var 4,5 mánuðir (á bilinu 15 dagar til 36,4 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,4 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 50,2+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Ristilbólga leiddi til þess að 24 sjúklingar (0,5%) hættu notkun atezolizumabs. Ristilbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (30/5.039).

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Skjaldkirtilskvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 8,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (427/5.039). Miðgildi tíma þar til vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 4,2 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 38,5 mánuðir). Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 17,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð (86/495). Miðgildi tíma þar til vanstarfsemi kom fram var 4,0 mánuðir (á bilinu 22 dagar til 11,8 mánuðir).

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 2,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (121/5.039). Miðgildi tíma þar til ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 2,7 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 24,3 mánuðir). Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 6,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð (32/495). Miðgildi tíma þar til ofstarfsemi kom fram var 2,8 mánuðir (á bilinu 1 dagar til 9,9 mánuðir).

Vanstarfsemi nýrnahettna

Vanstarfsemi nýrnahettna kom fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (25/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 6,2 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 21,4 mánuðir). Vanstarfsemi nýrnahettna leiddi til þess að 5 sjúklingar (0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Vanstarfsemi nýrnahettna sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (20/5.039).

Heiladingulsbólga

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (9/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,3 mánuðir (á bilinu 21 dagar til 13,7 mánuðir). Sex sjúklingar (0,1%) þurftu að nota barkstera og 1 sjúklingur (< 0,1%) hætti notkun atezolizumabs.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 1,4% (15/1.093) sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt paclitaxeli, fylgt eftir með atezolizumabi, tíðari gjöf af doxorubicíni eða epirubicíni, auk cýklófosfamíðs. Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 3,8 mánuðir (á bilinu 2,4 til 10,7 mánuðir). Ellefu sjúklingar (1,0%) þurftu að nota barkstera. Meðferð með atezolizumabi var hætt hjá 7 sjúklingum (0,6%).

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni (3/393). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 7,7 mánuðir (á bilinu 5,0 til 8,8 mánuðir). Tveir sjúklinganna þurftu að nota barkstera.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni (2/473). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,2 mánuðir (á bilinu 5,1 til 5,3 mánuðir). Báðir sjúklingarnir þurftu að nota barkstera.

Sykursýki

Sykursýki kom fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (30/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,5 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 29,0 mánuðir). <0,1% sjúklinga (3/5.039) hættu notkun atezolizumab vegna sykursýki. Fjórir sjúklingar (<0,1%) þurftu að nota barkstera.

Sykursýki kom fram hjá 2,0% (10/493) sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi. Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 4,4 mánuðir (á bilinu 1,2 mánuðir til 8,3 mánuðir). Engin tilvik sykursýki urðu til þess að meðferð með atezolizumabi væri hætt.

Ónæmismiðluð heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnu- og heilabólga kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (22/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 15 dagar (á bilinu 0 dagar til 12,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 24 dagar (á bilinu 6 dagar til 14,5+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi).

Heilahimnu- og heilabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab (12/5.039) og hættu átta sjúklingar (0,2%) notkun atezolizumabs.

Ónæmismiðlaðir taugakvillar

Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöлтаugakvilli

Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöлтаugakvilli, komu fram hjá 0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (6/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillarnir komu fram var 4,1 mánuðir (á bilinu 18 dagar til 8,1 mánuður). Miðgildi lengdar var 8,0 mánuðir (á bilinu 18 dagar til 24,5+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). 1 sjúklingur (<0,1%) hætti notkun atezolizumabs vegna Guillain-Barré heilkennis. Guillain-Barré heilkenni sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (3/5.039).

Ónæmismiðluð andlitslöm

Andlitslöm kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (1/5.039). Tími þar til kvillinn kom fram var 29 dagar. Lengd tilviksins var 1,1 mánuður. Tilvikið krafðist ekki notkunar barkstera og leiddi ekki til þess að notkun atezolizumabs væri hætt.

Ónæmismiðluð mænubólga

Mænubólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (1/5.039). Tími þar til kvillinn kom fram var 3 dagar. Tilvikið krafðist notkunar barkstera, en leiddi ekki til þess að notkun atezolizumabs væri hætt.

Vöðvaslensheilkenni

Vöðvaslensfár (þ.m.t. eitt banvænt tilvik) kom fram hjá < 0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (2/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 2,6 mánuðir (á bilinu 1,2 til 4 mánuðir).

Ónæmismiðluð brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. hækkun á gildum amýlasa og lípasa, kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (40/5.039). Miðgildi tíma þar til brisbólga kom fram var 5 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 24,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 24 dagar (á bilinu 3 dagar til 40,4+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Brisbólga leiddi til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun

atezolizumabs. Brisbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (8/5.039).

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (5/5.039). Einn af þessum 5 sjúklingum, sem fékk viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, lést. Miðgildi tíma þar til hjartavöðvabólga kom fram var 3,7 mánuðir (á bilinu 1,5 til 4,9 mánuðir). Miðgildi lengdar var 14 dagar (á bilinu 12 dagar til 2,8 mánuðir). Hjartavöðvabólga leiddi til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Þrír sjúklingar (<0,1%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Nýrnabólga kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab (11/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,1 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 17,5 mánuðir). Nýrnabólga leiddi til þess að 5 sjúklingar ($\leq 0,1\%$) hættu notkun atezolizumabs. Fimm sjúklingar (0,1%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðluð vöðvabólga

Vöðvabólga kom fram hjá 0,6% sjúklinga (32/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildi tíma þar til vöðvabólga kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 12 dagar til 11,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 3,2 mánuðir (á bilinu 9 dagar til 51,1+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Vöðvabólga leiddi til þess að 6 sjúklingar (0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Tíu sjúklingar (0,2%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð

Alvarlegar aukaverkanir á húð komu fram hjá 0,6% sjúklinga (30/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Einn af þessum 30 sjúklingum lést. Miðgildi tíma þar til aukaverkanirnar komu fram var 4,8 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 15,5 mánuðir). Miðgildi tímalengdar var 2,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 37,5+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Alvarlegar aukaverkanir á húð leiddu til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Alvarlegar aukaverkanir á húð sem kröfðust altækrar notkunar barkstera komu fram hjá 0,2% sjúklinga (9/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð.

Ónæmismiðlaðir gollurshússkvillar

Gollurshússkvillar komu fram hjá 1% sjúklinga (49/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildi tíma þar til þeir komu fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 6 dagar til 17,5 mánuðir). Miðgildi tímalengdar var 2,5 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 51,5+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Gollurshússkvillar leiddu til þess að 3 sjúklingar (< 0,1%) hættu notkun Tecentriq. Gollurshússkvillar sem kröfðust notkunar barkstera komu fram hjá 0,2% sjúklinga (7/5.039).

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með atezolizumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu.

Mótefnamyndun

Í samanteknum gögnum úr mörgum II. og III. stigs rannsóknum greindust meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi (ADA) hjá 13,1% til 54,1% sjúklinga. Sjúklingar sem mynduðu meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi höfðu tilhneigingu til að vera við verri heilsu og með verri eiginleika

sjúkdóms við upphaf rannsóknarinnar. Þetta ójafnvægi í heilsufari og eiginleikum sjúkdóms getur flækt túlkun lyfjahvarfafræðilegra greininga á verkun og öryggi. Gerðar voru könnunargreiningar sem tóku tillit til ójafnvægis í heilsufari og eiginleikum sjúkdóms, til að meta áhrif meðferðartengdra mótefna gegn atezolizumabi á verkun. Þessar greiningar útilokuðu ekki hugsanlega minnkun ávinnings af verkun hjá sjúklingum sem mynduðu meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi, borið saman við sjúklinga sem ekki mynduðu slík mótefni. Miðgildi tíma þar til meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi komu fram var 3 til 5 vikur.

Í sameinuðu gagnasetti fyrir sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi (N=3.460) og samsetta meðferð (N=2.285), hefur eftirfarandi tíðni aukaverkana komið fram fyrir þýðið sem myndaði mótefni gegn lyfinu borið saman við þýðið sem ekki myndaði mótefni gegn lyfinu, í sömu röð: 3.-4. stigs aukaverkanir 46,2% borið saman við 39,4%, alvarlegar aukaverkanir 39,6% borið saman við 33,3%, aukaverkanir sem voru þess valdandi að hætta þurfti meðferð 8,5% borið saman við 7,8% (fyrir einlyfjameðferð); 3.-4. stigs aukaverkanir 63,9% borið saman við 60,9%, alvarlegar aukaverkanir 43,9% borið saman við 35,6%, aukaverkanir sem voru þess valdandi að hætta þurfti meðferð 22,8% borið saman við 18,4% (fyrir samsetta meðferð). Tiltæk gögn leyfa þó ekki að dregnar séu ákveðnar ályktanir um hugsanlegt mynstur aukaverkana.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi atezolizumabs hjá börnum eða unglingum. Engin ný öryggisatriði komu fram í klínískri rannsókn hjá 69 börnum (<18 ára) og var öryggissniðið sambærilegt og hjá fullorðnum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur sást á öryggi milli sjúklinga <65 ára, 65-74 ára og 75-84 ára sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi. Gögn um sjúklinga ≥85 ára eru of takmörkuð til að draga af þeim marktækar ályktanir um þýðið.

Í IMpower150 rannsókninni tengdist aldur ≥65 ára aukinni hættu á því að fram kæmu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi, karbóplatíni og paclitaxeli. Gögn um sjúklinga ≥75 ára úr IMpower150, IMpower133 og IMpower110 rannsóknunum voru of takmörkuð til að unnt sé að draga af þeim ályktanir. Í IPSOS rannsókninni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir til að fá fyrstavalsmeðferð með platínusamböndum var enginn heildarmunur á öryggissniði þeirra sem fengu fyrstavals einlyfjameðferð með atezolizumabi eftir aldurshópum sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun atezolizumabs.

Ef til ofskömmtunar kemur á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, PD-1/PDL-1 blokkar, ATC-flokkur: L01FF05.

Verkunarháttur

Sameindin PD-L1 (programmed death-ligand 1) getur verið tjáð á æxlisfrumum og/eða frumum ónæmiskerfisins sem eru ífarandi í æxli og getur átt þátt í hömlun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu í nærumhverfi æxlisins. Binding PD-L1 við PD-1 og B7.1 viðtaka á T-eitilfrumum og sýnifrumum (antigen presenting cells) bælir virkni T-drápsfrumna (cytotoxic T cells), fjölgun T-eitilfrumna og framleiðslu cytókína.

Atezolizumab er manngert einstofna IgG1 mótefni með breyttum Fc-hluta sem binst beint við PD-L1 og veldur tvöfaldri hömlun á PD-1 og B7.1 viðtökum, sem afléttir PD-L1/PD-1 miðlaðri hömlun á ónæmissvarinu, þ.m.t. með endurvirkjun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu án þess að örva mótefnaháð frumumiðlað frumudráp. Atezolizumab verndar PD-L2/PD-1 tenginguna og veldur því að hamlandi merki, sem miðlað er af PD-L2/PD-1, verða viðvarandi.

Verkun og öryggi

Þvagfæraþekjukrabbamein

IMvigor211 (GO29294): Slembiröðuð rannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum

Opin, fjölsetra, alþjóðleg og slembiröðuð III. stigs rannsókn (IMvigor211) var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs, borið saman við krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín, dócetaxel, eða paclitaxel að vali rannsakanda) hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð eða strax eftir að henni lauk. Sjúklingar með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, sjúklingar með virk eða barksteraháð meinvörp í heila, sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina; sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina og sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Mat var lagt á æxli á 9 vikna fresti fyrstu 54 vikurnar og á 12 vikna fresti eftir það. Tjáning PD-L1 var metin framskyggt á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa eftir tjáningu PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér fyrir neðan.

Alls var 931 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort atezolizumab eða krabbameinslyfjameðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei). Meðal

áhættuþátta með forspárgildi voru tími frá fyrri krabbameinslyfjameðferð < 3 mánuðir, ECOG færnistuðull > 0 og blóðrauði < 10 g/dl.

Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skammti með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var leyfilegt að minnka skammta af atezolizumabi. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni að mati rannsakanda eða þar til óásættanleg eituráhrif komu fram. Vinflúnín var gefið í 320 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Paclitaxel var gefið í 175 mg/m² skömmtum með innrennsli á 3 klukkustundum á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Dócetaxel var gefið í 75 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var miðgildi meðferðarlengdar 2,8 mánuðir í hópnum sem fékk atezolizumab, 2,1 mánuðir í hópnum sem fengu vinflúnín og paclitaxel og 1,6 mánuðir í hópnum sem fékk dócetaxel.

Meðal þýðisins sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknarinnar svipuð milli meðferðarhópa. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 31 til 88) og 77,1% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (72,1%), 53,9% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyf fengu vinflúnín, 71,4% sjúklinga var með a.m.k. einn slæman áhættuþátt sem hafði forspárgildi og 28,8% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar. ECOG færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (45,6%) eða 1 (54,4%). Þvagblaðra var upphafsstaður æxlis hjá 71,1% sjúklinga en 25,4% sjúklinga voru með þekjufrumukrabbamein í efri hluta þvagrásar. 24,2% sjúklinga fengu eingöngu viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant) sem innihélt platínusambönd og versnaði innan 12 mánaða.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í IMvigor211-rannsókninni var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun, sem metnar voru af rannsakendum samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) voru hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate), lifun án versunar sjúkdóms og svörunarlengd. Samanburður á heildarlifun milli meðferðarhóps og samanburðarhópa innan IC2/3, IC1/2/3 og ITT (Intention-to-treat, þ.e. allir sjúklingar) þýðis var prófaður með ferli sem fylgdi fastri stigveldisröð (hierarchical fixed-sequence procedure) og byggði á lagskiptu log-rank prófi með tvíhliða 5% mörkum, sem hér segir: skref 1) IC2/3 þýði; skref 2) IC1/2/3 þýði; skref 3) allir sjúklingar. Niðurstöður varðandi heildarlifun fyrir skref 2 og 3 voru ekki formlega prófuð með tilliti til tölfræðilegrar marktækni nema niðurstöður úr fyrra þrepi væru tölfræðilega marktækar.

Miðgildislengd eftirfylgni var 17 mánuðir. Frumgreining á niðurstöðum IMvigor211-rannsóknarinnar náði ekki meginmarkmiði rannsóknarinnar varðandi heildarlifun. Ekki var sýnt fram á tölfræðilega marktækt lengri lifun hjá þeim sem fengu atezolizumab en hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð meðal sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum. Samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisröð prófunar var IC2/3 þýðið prófað fyrst og var áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,87 (95% öryggismörk: 0,63; 1,21; miðgildi heildarlifunar var 11,1 mánuður fyrir atezolizumab og 10,6 mánuðir fyrir krabbameinslyfjameðferð). p-gildi samkvæmt lagskiptu log-rank prófi var 0,41 og því voru niðurstöðurnar ekki tölfræðilega marktækar fyrir þetta þýði. Af því leiddi að ekki var lagt formlegt mat á tölfræðilega marktækni varðandi heildarlifun fyrir IC1/2/3 þýðið eða alla sjúklinga og var litið á niðurstöður þeirra greininga sem könnunarniðurstöður. Lykilniðurstöður fyrir alla sjúklinga eru teknar saman í töflu 4. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá öllum sjúklingum er á mynd 1.

Framkvæmd var uppfærð könnunargreining á lifun, þar sem miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) var 34 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 8,6 mánuðir (95% öryggismörk: 7,8; 9,6) í hópnum sem fékk atezolizumab og 8,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,2; 8,6) í hópnum sem fékk krabbameinslyf og var áhættuhlutfallið 0,82 (95% öryggismörk: 0,71; 0,94). Í samræmi við þá tilhneigingu sem sást við frumgreiningu á heildarlifun eftir 12 mánuði voru tölugildi lifunar eftir 24 mánuði og 30 mánuði hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla hærri hjá sjúklingum í hópnum sem fékk atezolizumab en hjá hópnum sem fékk krabbameinslyf. Hlutfall sjúklinga sem var á lífi eftir 24 mánuði (KM-mat) var 12,7% í hópnum sem fékk krabbameinslyf og 22,5% í hópnum sem

fékk atezolizumab og eftir 30 mánuði (KM-mat) var það 9,8% í hópnum sem fékk krabbameinslyf og 18,1% í hópnum sem fékk atezolizumab.

Tafla 4: Samantekt á verkun hjá öllum sjúklingum (IMvigor211-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab (n = 467)	Krabbameinslyfjameðferð (n = 464)
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Heildarlífur *		
Fjöldi dauðsfalla (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	8,6	8,0
95% öryggismörk	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,85 (0,73; 0,99)	
12 mánaða heildarlífur (%)**	39,2%	32,4%
Viðbótarmælibreytur og könnunarmælibreytur		
Lífur án versunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi dauðsfalla (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	2,1	4,0
95% öryggismörk	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	1,10 (0,95; 1,26)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Fjöldi sjúklinga með staðfesta svörun (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% öryggismörk	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Fjöldi sjúklinga með stöðugan sjúkdóm (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Miðgildi í mánuðum***	21,7	7,4
95% öryggismörk	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

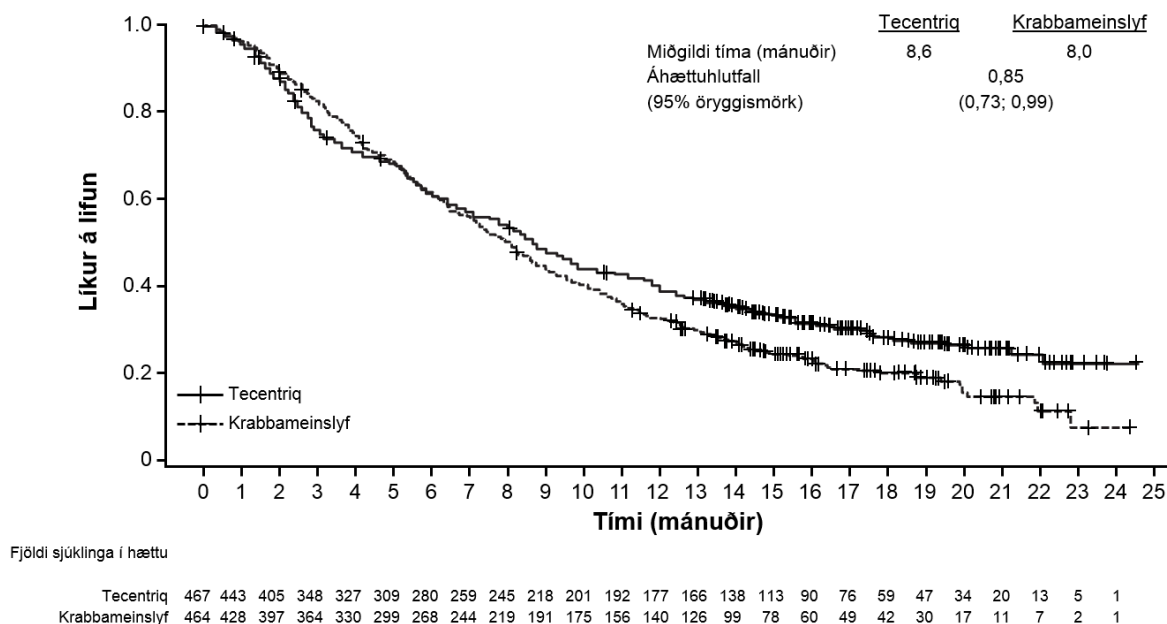
* Framkvæmd var greining á heildarlífur hjá öllum sjúklingum (all comer population), byggð á lagskiptu log-rank prófi, og er niðurstaðan eingöngu sýnd í lýsandi tilgangi (p=0,0378); samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisgreiningu er ekki hægt að líta svo á að p-gildi fyrir greiningu á heildarlífur hjá öllum sjúklingum sé tölfræðilega marktækt.

† Lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), IC-stöðu (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei).

** Byggt á Kaplan-Meier mati

*** Svörun var enn viðvarandi hjá 63% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk atezolizumab og 21% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir heildarlífur (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, sem ekki hentuðu til meðferðar með cisplatíni, og sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg tveggja hópa klínísk rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, IMvigor210, var gerð hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein (einnig þekkt sem þekjufrumukrabbamein í þvagblöðru), langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum.

Alls voru 438 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og skipt í tvo hópa. Í hópi 1 voru sjúklingar með þvagfæraþekjukrabbamein, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru ekki gjaldgengir í eða hentuðu ekki fyrir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cisplatín og sjúklingar sem sjúkdómurinn hafði versnað hjá a.m.k. 12 mánuðum eftir undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant) með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd. Í hópi 2 voru sjúklingar sem höfðu fengið a.m.k. eina krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd við þvagfæraþekjukrabbameini, langt gengnu og staðbundnu eða með meinvörpum eða þar sem sjúkdómurinn hafði versnað innan 12 mánaða eftir formeðferð eða viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt platínusambönd.

119 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi aldurs var 73 ár. Flestir sjúklingar voru karlkyns (81%) og meirihluti sjúklinga var af hvítum kynþætti (91%).

Í hópi 1 voru 45 sjúklingar (38%) með ECOG færnistuðul 0, 50 sjúklingar (42%) með ECOG færnistuðul 1 og 24 sjúklingar (20%) með ECOG færnistuðul 2, 35 sjúklingar (29%) með engan Bajorin áhættuþátt (ECOG færnistuðul ≥ 2 og meinvörp í innyflum), 66 sjúklingar (56%) með einn Bajorin áhættuþátt og 18 sjúklingar (15%) með tvo Bajorin áhættuþætti, 84 sjúklingar (71%) með skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] < 60 ml/mín), og 25 sjúklingar (21%) með meinvörp í lifur.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í hópi 1 var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum.

Frumgreining var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Miðgildi meðferðarlengdar var 15,0 vikur og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 8,5 mánuðir fyrir alla sjúklinga. Sýnt var fram á hlutlægt svörunarhlutfall sem skipti máli klínískt að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 viðmiðunum, en við samanburð við fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallið 10%, sem byggði á sögulegum gögnum, náðist ekki tölfræðileg marktækni varðandi aðalmælibreytuna. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1, var 21,9% (95% öryggismörk: 9,3; 40,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 5\%$, 18,8% (95% öryggismörk: 10,9; 29,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 1\%$ og 19,3% (95% öryggismörk: 12,7; 27,6) fyrir alla. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla. Niðurstöður varðandi heildarlifun voru ekki tilbúnar og höfðu u.þ.b. 40% sjúklinga látist. Miðgildi lengdar heildarlifunar fyrir alla undirhópa sjúklinga (tjáning PD-L1 $\geq 5\%$ eða $\geq 1\%$) og fyrir alla var 10,6 mánuðir.

Uppfærð greining var gerð þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 1 var 17,2 mánuðir og er hún sýnd í töflu 5. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla.

Tafla 5: Samantekt á uppfærðum niðurstöðum varðandi verkun (IMvigor210-rannsóknin, hópur 1)

	Tjáning PD-L1 $\geq 5\%$ í IC	Tjáning PD-L1 $\geq 1\%$ í IC	Allir
Mælibreytur fyrir verkun			
<i>Hlutlægt svörunarhlutfall, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Fjöldi sjúklinga sem svöruðu (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% öryggismörk	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% öryggismörk	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% öryggismörk	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<i>Lengd svörunar, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Sjúklingar með tilvik (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
<i>Lifun án versnunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<i>Heildarlifun</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Heildarlifunarhlutfall eftir 1 ár (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC= frumur ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli; NE=ekki hægt að meta (not estimable);

RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

Þegar lokagreining hjá hópi 1 var framkvæmd var miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 96,4 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 12,3 mánuðir (95% öryggismörk: 6,0; 49,8) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna (sjúklingar sem lækningaleg ábending tekur til).

Í hópi 2 voru sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun staðfest hlutlægt svörunarhlutfall, sem metið var af óháðri matsnefnd samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum og hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt breyttum RECIST viðmiðum (Modified RECIST, mRECIST). 310 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni. Frumgreining á hópi 2 var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Rannsóknin náði sameiginlegum meginmarkmiðum sínum í hópi 2 og sýndi fram á tölfræðilega marktækan mun á hlutlægu svörunarhlutfalli að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 og að mati rannsakenda, samkvæmt mRECIST og fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallinu 10%, sem byggði á sögulegum gögnum.

Einnig var framkvæmd greining þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 2 var 21,1 mánuðir. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 var 28,0% (95% öryggismörk: 19,5; 37,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 19,3% (95% öryggismörk: 14,2; 25,4) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 15,8% (95% öryggismörk: 11,9; 20,4) fyrir alla sjúklinga. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt mRECIST var 29,0% (95% öryggismörk: 20,4; 38,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 23,7% (95% öryggismörk: 18,1; 30,1) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 19,7% (95% öryggismörk: 15,4; 24,6) fyrir alla sjúklinga. Tíðni algerrar svörunar að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir alla sjúklinga var 6,1% (95% öryggismörk: 3,7; 9,4). Í hópi 2 náðist ekki að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla sjúklinga, en unnt var að gera það fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $<1\%$ (13,3 mánuðir; 95% öryggismörk 4,2; NE). Heildarlifunarhlutfall eftir 12 mánuði var 37% fyrir alla sjúklinga.

Þegar lokagreining hjá hópi 2 var framkvæmd var miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 46,2 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 11,9 mánuðir (95% öryggismörk: 9,0; 22,8) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna, 9,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,1; 11,1) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 1\%$ frumna og 7,9 mánuðir (95% öryggismörk: 6,7; 9,3) hjá öllum sjúklingum.

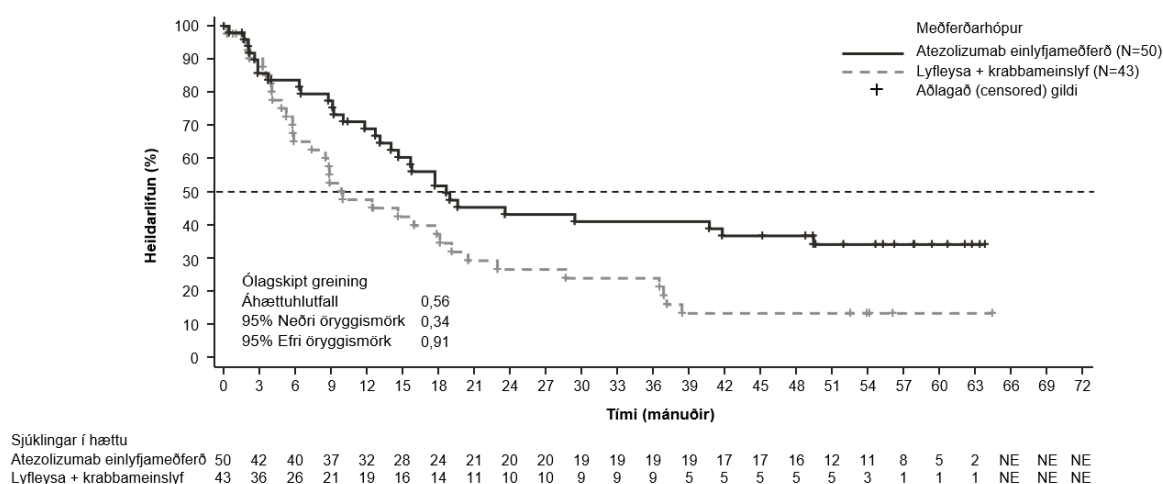
IMvigor130 (WO30070): III. stigs rannsókn á notkun atezolizumabs sem einlyfjameðferð og ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd hjá sjúklingum með ómeðhöndlað þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum

Fjölsetra, slembiröðuð, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, blinduð að hluta til (aðeins hópar A og C), IMvigor130, var framkvæmd til að leggja mat á verkun og öryggi við samsetta meðferð með atezolizumabi og krabbameinslyfi sem innihélt platínusambönd (þ.e. annað hvort cisplatín eða karbóplatín ásamt gemcitabíni), hópur A, eða einlyfjameðferð með atezolizumabi (hópur B, opinn hluti), borið saman við meðferð með lyfleysu og krabbameinslyfi sem innihélt platínusambönd (hópur C), hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda í hóp A, borið saman við hóp C, og heildarlifun í hóp A borið saman við hóp C og í hóp B borið saman við hóp C, með stigveldisaðferð. Munur á heildarlifun milli hóps A og hóps C var ekki tölfræðilega marktækur og því var ekki hægt að framkvæma frekari formlegar prófanir samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisröð prófana.

Á grundvelli ráðlegginga óháðrar gagnaeftirlitsnefndar (independent Data Monitoring Committee) eftir skoðun gagna um lifun snemma í rannsóknarferlinu var hætt að taka sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 í litlum mæli (tjáning PD-L1 greindist hjá innan við 5% frumna ónæmiskerfisins með mótefnalitun með VENTANA PD-L1 [SP142] prófi) inn í einlyfjameðferð með atezolizumabi, eftir að í ljós kom að heildarlifun var styttr hjá þessum undirhóp, við greiningu sem ekki var skipulögð fyrirfram en gerð var snemma í rannsókninni, eftir að mikill meirihluti sjúklinganna hafði verið tekinn inn í hana.

Af 719 sjúklingum sem teknir voru inn í hópana sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi (n=360) og meðferð með krabbameinslyfjum eingöngu (n=359) voru 50 og 43 sjúklingar, í þeirri röð, ekki gjaldgengir til að fá cisplatín samkvæmt Galsky-viðmiðum og voru þeir með æxli sem tjáðu PD-L1 í miklum mæli ($\geq 5\%$ af frumum ónæmiskerfisins greindust jákvæðar fyrir PD-L1 með mótefnalitun með VENTANA PD-L1 [SP142] prófi). Í könnunargreiningu á þessum undirhóp sjúklinga var ólagskipt áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,56 (95% öryggismörk: 0,34; 0,91). Miðgildi heildarlifunar var 18,6 mánuðir (95% öryggismörk: 14,0; 49,4) hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með atezolizumabi, en 10,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,4; 18,1) hjá hópnum sem fékk meðferð með krabbameinslyfjum eingöngu (sjá mynd 2).

Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum sem ekki voru gjaldgengir til að fá cisplatín og voru með æxli með mikla tjáningu PD-L1 (hópur B borinn saman við hóp C)



Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini án meinvarpa sem ekki er af smáfrumugerð

IMpower010-rannsóknin (GO29527): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem höfðu gengist undir skurðaðgerð og síðan krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni

Opin, fjölsetra, slembiröðuð III. stigs rannsókn, GO29527 (IMpower010), var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi við notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, á stigi IB (æxli ≥ 4 cm) - IIIA (samkvæmt stigunarkerfi Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. útgáfu).

Eftirtalin valviðmið skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA samkvæmt 7. útgáfu stigunarkerfisins:

Þvermál æxlis ≥ 5 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í veggfleiðru (parietal pleura), brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru (mediastinal pleura), veggþynnu gollurshúss (parietal pericardium), miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol (vertebral body), kjöl (carina)); eða æxli sem ná til meginberkju < 2 cm frá kili án þess að ná til hans; eða æxli sem tengjast lungnahrúni (atelectasis) eða teppulungnabólgu (obstructive pneumonitis) í öllu lunganu; eða æxli með aðskilda æxlishnúta í sama lungnablaði (lobe) eða öðru lungnablaði sömu megin sem frumæxli.

Sjúklingar með útbreiðslu N2, með æxli sem voru ífarandi í miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, kjöl, eða með aðskilda æxlisnúta í öðru lungnablaði sömu megin, voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Alls höfðu 1.280 sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina gengist undir algert brott nám æxlis og voru gjaldgengir til að fá allt að 4 lotur af krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni. Meðferðaráætlunum sem byggðu á cisplatíni er lýst í töflu 6.

Tafla 6: Meðferðaráætlanir við viðbótarmeðferð (IMpower010-rannsóknin)

Viðbótarkrabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni: Cisplatín 75 mg/m ² í bláæð á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu, ásamt einhverri eftirtalinnna meðferðaráætlana	Vinorelbin 30 mg/m ² í bláæð á dögum 1 og 8
	Docetaxel 75 mg/m ² í bláæð á degi 1
	Gemcitabin 1.250 mg/m ² í bláæð á dögum 1 og 8
	Pemetrexed 500 mg/m ² í bláæð á degi 1 (krabbamein sem ekki var af flöguþekjuuppruna (non-squamous))

Að lokinni krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni (allt að fjórum meðferðarlotum) var alls 1.005 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá atezolizumab (hópur A) eða bestu stuðningsmeðferð (hópur B). Atezolizumab var gefið með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti í 16 meðferðarlotum, í föstum skömmtum sem námu 1.200 mg, nema sjúkdómurinn tæki sig upp á ný eða eitúráhrif yrðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, sjúkdómsstigi, vefjafræði og tjáningu PD-L1.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsmæðisjúkdóm; höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun; höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun. Æxli voru metin við upphaf slembiraðaða hluta rannsóknarinnar og á 4 mánaða fresti fyrsta árið, eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 6 mánaða fresti þar til á ári 5, en árlega eftir það.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins hjá meðferðarþýðinu (ITT) við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í báðum meðferðarhópum. Miðgildi aldurs var 62 ár (á bilinu 26 til 84 ára) og 67% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (73%) en 24% voru af asískum kynstofni. Flestir sjúklingar reyktu eða höfðu reykt (78%) og ECOG-færnistuðull sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 0 (55%) eða 1 (44%). Alls voru 12% sjúklinga með sjúkdóm á stigi IB, 47% með sjúkdóm á stigi II og 41% með sjúkdóm á stigi IIIA. Hlutfall sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna var 55% og hlutfall sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna var 26%, samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP263) prófi.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án sjúkdóms að mati rannsakanda. Lifun án sjúkdóms var skilgreind sem tíminn frá slembiröðun þar til eitthvað af neðantöldu kom fram: fyrsta staðfesta endurkoma sjúkdóms, nýtt frumkomið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem var, hvert þessara sem varð fyrst. Aðalmarkmið varðandi verkun var að meta lifun án sjúkdóms í þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna. Helstu viðbótarmarkmið varðandi verkun voru að meta lifun án sjúkdóms í þýði með sjúkdóm á stigi II – IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna og heildarlifun hjá meðferðarþýðinu (ITT).

Þegar áfangagreining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd náði rannsóknin aðalmarkmiði sínu. Í greiningu á sjúklingum með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK (n = 209) sást lenging á lifun án sjúkdóms hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk bestu stuðningsmeðferð. Samræmi var í niðurstöðum þegar lokagreining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd, en þá var miðgildi lengdar eftirfylgni 65 mánuðir.

Lykilniðurstöður varðandi verkun hvað varðaði lifun án sjúkdóms og heildarlifun hjá þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK, eru teknar saman í töflu 7. Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdóms er á mynd 3.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun hjá þýði með sjúkdóm á stigi II-III A, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK (IMpower010-rannsóknin)

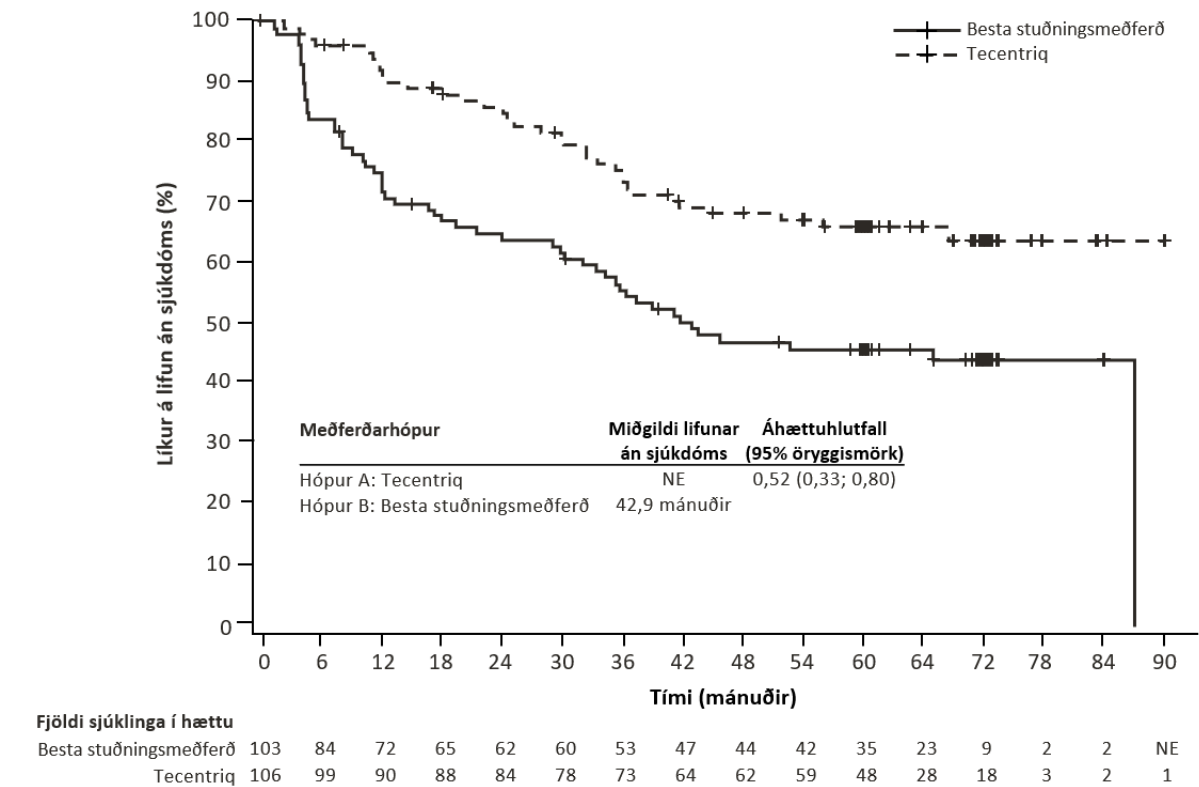
Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab)	Hópur B (Besta stuðningsmeðferð)
Lifun án sjúkdóms að mati rannsakanda*	n = 106	n = 103
Fjöldi tilvika (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Miðgildi lengdar lifunar án sjúkdóms (mánuðir)	NE	42,9
95% öryggismörk	(NE)	(32,0; NE)
Lagskipt† áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,52 (0,33; 0,80)	
Heildarlifun*	n = 106	n = 103
Fjöldi tilvika (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Miðgildi lengdar heildarlifunar (mánuðir)	NE	87,1
95% öryggismörk	(NE)	(72,0; NE)
Lagskipt† áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,47 (0,28; 0,80)	

NE = ekki unnt að meta

* Uppfærð greining á lifun án sjúkdóms og heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 26. janúar 2024

† Lagskipt eftir stigi, kyni og vefjafræðilegum einkennum.

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdóms hjá þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK (IMpower010-rannsóknin)



Sú bæting á lifun án sjúkdóms sem sást hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk bestu stuðningsmeðferð, sást með svipuðum hætti hjá meirihluta fyrirfram skilgreindra

undirhópa þýðisins með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK, sem innihélt bæði sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna (non-squamous) (ólagskipt áhættuhlutfall 0,40; 95% öryggismörk: 0,23; 0,70; miðgildi lifunar án sjúkdóms NE borið saman við 36,8 mánuði) og sjúklinga með lungnakrabbamein af flöguþekjuuppruna sem ekki var af smáfrumugerð (squamous) (ólagskipt áhættuhlutfall 0,67; 95% öryggismörk: 0,34; 1,32; ekki var unnt að meta miðgildi lifunar án sjúkdóms).

Fyrstavalmsmeðferð við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

IMpower150 (GO29436): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum, þar sem lyfið var gefið ásamt paclitaxeli og karbóplatíni, með eða án bevacizúmabs

Opin, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn, IMpower150, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt paclitaxeli og karbóplatíni, með eða án bevacizúmabs, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi eða voru með greinilega æxlisferð í stórar æðar í brjóstholi eða lungnaskemmdir með tærum holrúmunum samkvæmt myndgreiningu. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti eftir það. Sýni úr æxlum voru metin með tilliti til tjáningar PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa með tilliti til tjáningar PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér á eftir.

Alls voru 1.202 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og var þeim slembiraðað (1:1:1) til að fá meðferð samkvæmt einhverri áætlananna sem lýst er í töflu 8. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC).

Tafla 8: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower150)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + bevacizúmab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + bevacizúmab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar)
C	Bevacizúmab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Bevacizúmab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar)

^a Atezolizumab er gefið þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur að mati rannsakanda

^b Upphafsskammtur af paclitaxeli fyrir sjúklinga af asískum kynþætti var 175 mg/m² vegna meiri heildartödni eitursáhrifa á blóðmynd hjá sjúklingum frá Asíulöndum, borið saman við sjúklinga frá öðrum löndum

^c Paclitaxel og karbóplatín eru gefin þar til lokið hefur verið 4 eða 6 meðferðarlotum eða sjúkdómurinn versnar eða eitursáhrif verða óásættanleg, hvað af þessu sem gerist fyrst

^d Bevacizúmab er gefið þar til sjúkdómurinn versnar eða eitursáhrif verða óásættanleg

Í rannsóknarþýðinu voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í öllum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu 31 til 90) og 60% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (82%). U.þ.b. 10%

sjúklinga voru með þekktar stökkbreytingar í EGFR, 4% voru með þekktar umraðanir í ALK, 14% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (80%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (43%) eða 1 (57%). Hjá 51% sjúklinganna tjáðu æxlin PD-L1 $\geq 1\%$ á krabbameinsfrumum (TC) eða $\geq 1\%$ á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og hjá 49% sjúklinganna tjáðu æxlin PD-L1 $< 1\%$ á TC eða $< 1\%$ á IC.

Þegar lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum 15,3 mánuðir. Í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, þ.m.t. sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, sem hefði átt að meðhöndla fyrst með týrosínkínasahemlum, var sýnt fram á lengda lifun án versnunar sjúkdóms sem skipti máli klínískt í hóp B, borið saman við hóp C (áhættuhlutfall var 0,61, 95% öryggismörk: 0,52; 0,72; miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 8,3 mánuðir borið saman við 6,8 mánuði).

Þegar áfangagreining á heildarlifun var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum 19,7 mánuðir. Lykilniðurstöður þessarar greiningar og uppfærðar greiningar á lifun án versnunar sjúkdóms hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla eru teknar saman í töflum 9 og 10. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla er sýnt á mynd 4. Á mynd 5 eru teknar saman niðurstöður varðandi heildarlifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og undirhópum sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1. Uppfærðar niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms eru einnig sýndar á myndum 6 og 7.

Tafla 9: Samantekt uppfærðra niðurstaðna varðandi verkun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (IMpower150)

Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)	Hópur B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)	Hópur C (bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)
Viðbótarmælibreytur[#]			
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Fjöldi tilvika (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,7	8,4	6,8
95% öryggismörk	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-gildi ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	24	38	20
Áfangagreining á heildarlifun*	n = 402	n = 400	n = 400
Fjöldi dauðsfalla (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	19,5	19,8	14,9
95% öryggismörk	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-gildi ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-mánaða heildarlifun (%)	84	85	81
12-mánaða heildarlifun (%)	66	68	61
Besta heildarsvörun að mati rannsakanda³* (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% öryggismörk	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Fjöldi með algera svörun (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Miðgildi í mánuðum	8,3	11,5	6,0
95% öryggismörk	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun og voru þær greindar í þýði af villigerð (wild-type) sem ætlunin var að meðhöndla, þ.e. sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR og umraðanir í ALK voru útilokaðir.

¹ Byggt á lagskiptu log-rank prófi

² Til upplýsinga; samanburður milli hópa B og C og milli hópa A og C í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla hefur ekki enn verið prófaður formlega samkvæmt fyrirfram ákveðinni stigveldisgreiningu

³ Besta heildarsvörun fyrir algera svörun og hlutasvörun

[‡] Lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

[^] Hópur C er samanburðarhópur fyrir áhættuhlutfall í öllum tilvikum

* Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms og áfangagreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 22. janúar 2018

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

Tafla 10: Samantekt uppfærðra niðurstaðna varðandi samanburð á verkun hjá hópum A og B í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (IMpower150)

Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + Paclitaxel + Karbóplátín)	Hópur B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplátín)
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Fjöldi tilvika (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,7	8,4
95% öryggismörk	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Lagskipt áhættuhlutfall ^{‡^} (95% öryggismörk)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-gildi ^{1,2}	< 0,0001	
Áfangagreining á heildarlifun*	n = 402	n = 400
Fjöldi dauðsfalla (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	19,5	19,8
95% öryggismörk	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Lagskipt áhættuhlutfall ^{‡^} (95% öryggismörk)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-gildi ^{1,2}	0,3000	

¹ Byggt á lagskiptu log-rank prófi

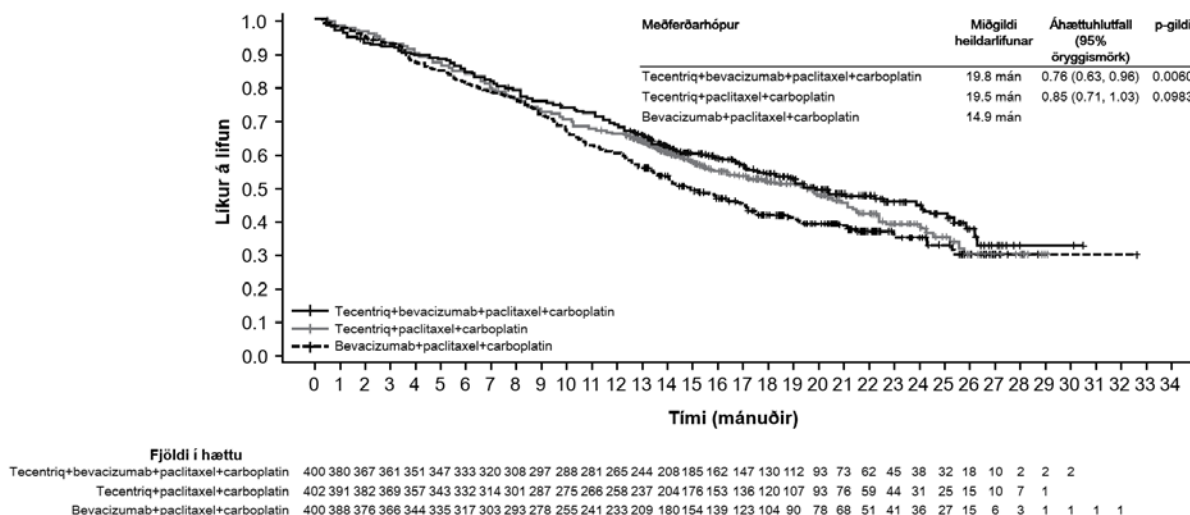
² Til upplýsinga; samanburður milli hópna A og B í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla var ekki tekinn með í fyrirfram ákveðinni stigveldisgreiningu

[‡] Lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

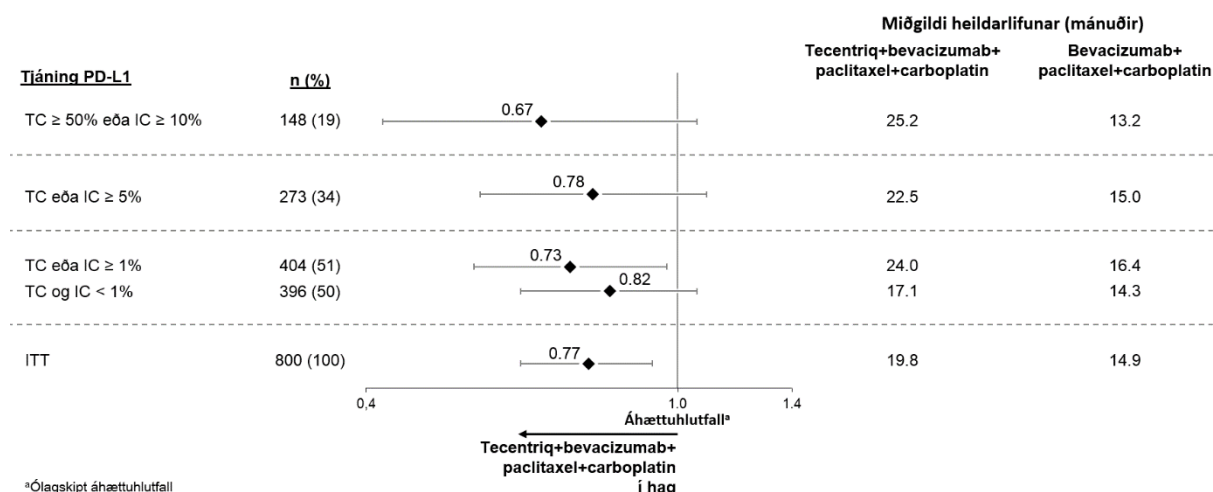
* Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms og áfangagreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 22. janúar 2018

[^] Hópur A er samanburðarhópur fyrir áhættuhlutfall í öllum tilvikum

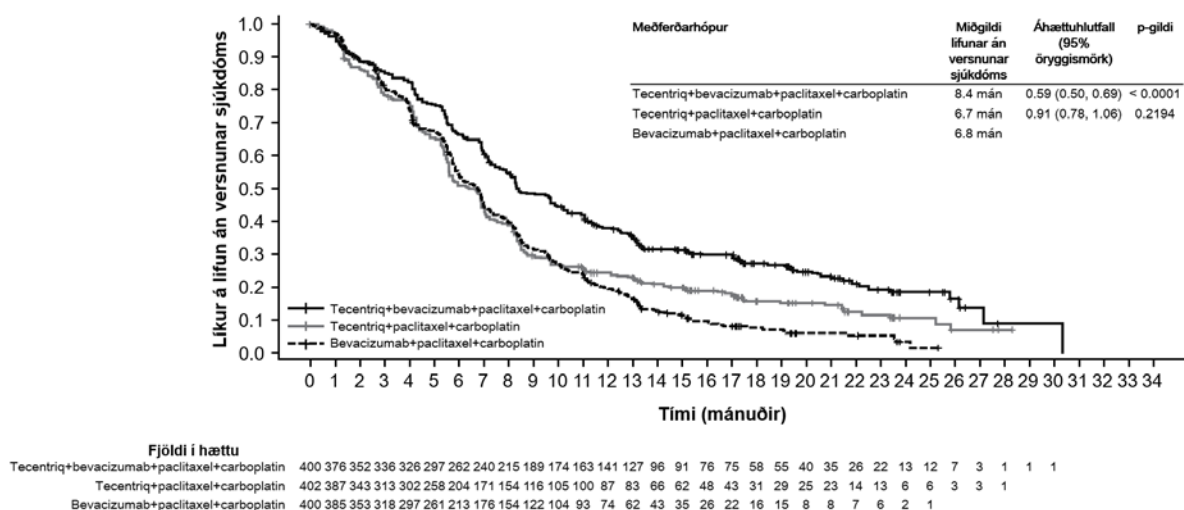
Mynd 4: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (IMpower150-rannsóknin)



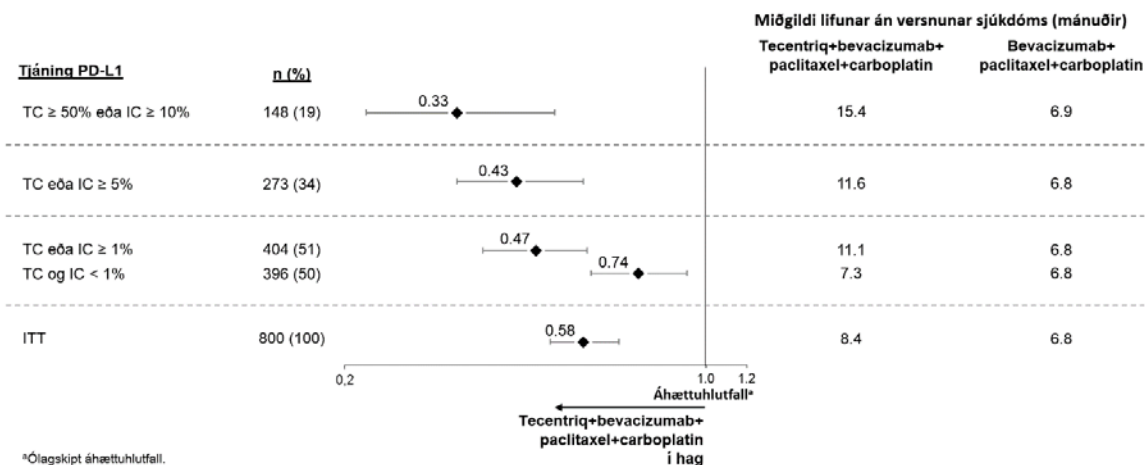
Mynd 5: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, hópur B borinn saman við hóp C (IMpower150-rannsóknin)



Mynd 6: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versunar sjúkdóms í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (IMpower150-rannsóknin)



Mynd 7: Forest-graf yfir lifun án versunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, hópur B borinn saman við hóp C (IMpower150-rannsóknin)



Samanburður á hópum B og C í fyrirfram skilgreindri greiningu á undirhópum í áfangagreiningunni á heildarlifun sýndi ávinning varðandi heildarlifun fyrir sjúklinga með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (áhættuhlutfall var 0,54, 95% öryggismörk: 0,29; 1,03; miðgildi heildarlifunar náðist ekki að meta borið saman við 17,5 mánuði) og meinvörp í lifur (áhættuhlutfall var 0,52, 95% öryggismörk: 0,33; 0,82; miðgildi heildarlifunar 13,3 borið saman við 9,4 mánuði). Ávinningur varðandi lifun án versunar sjúkdóms sást einnig hjá sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (áhættuhlutfall var 0,55, 95% öryggismörk: 0,35; 0,87; miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 10,0 borið saman við 6,1 mánuð) og meinvörp í lifur (áhættuhlutfall var 0,41, 95% öryggismörk: 0,26; 0,62; miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 8,2 borið saman við 5,4 mánuði). Niðurstöður varðandi heildarlifun voru svipaðar fyrir sjúklinga <65 ára og ≥65 ára. Gögn um sjúklinga ≥75 ára eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp. Formleg tölfræðileg prófun var ekki áætluð fyrir neina greiningu á undirhópum.

IMpower130 (GO29537): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum, þar sem lyfið var gefið ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni

Opin, slembiröðuð III. stigs rannsókn, GO29537 (IMpower130), var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum. Sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK þurftu áður að hafa fengið meðferð með týrosínkínasahemlum.

Sjúklingar voru stigaðir samkvæmt AJCC-kvarðanum (American Joint Committee on Cancer) 7. útgáfu. Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun eða voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi. Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með CD137-örvum eða meðferð sem grípur inn í stjórnerla ónæmiskerfisins (immune checkpoint blockade therapies) (meðferð með and-PD-1 og and-PD-L1 mótefnum) voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Þó mátti taka sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð með and-CTLA-4 mótefnum inn í rannsóknina, að því tilskildu að þeir hefðu fengið síðasta skammt a.m.k. 6 vikum fyrir slembiröðun og væru ekki með sögu um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir af and-CTLA-4 mótefnum (3. eða 4. stigs samkvæmt NCI CTCAE). Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir meðferðarlötu 1 og síðan á 9 vikna fresti eftir það. Sýni úr æxlum voru metin með tilliti til tjáningar PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa með tilliti til tjáningar PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér á eftir.

Sjúklingar, þ.m.t. þeim sem voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, voru teknir inn í rannsóknina og slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá meðferð samkvæmt annarri hvorri áætlananna sem lýst er í töflu 11. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC). Sjúklingar sem fengu meðferð B gátu víxlað yfir í einlyfjameðferð með atezolizumab eftir að sjúkdómurinn versnaði.

Tafla 11: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower130)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	Atezolizumab (1.200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín (AUC 6) ^c	Besta stuðningsmeðferð eða pemetrexed

^a Atezolizumab er gefið þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur að mati rannsakanda

^b Nab-paclitaxel er gefið á dögum 1, 8 og 15 í hverri meðferðarlotu

^c Nab-paclitaxel og karbóplatín eru gefin þar til lokið hefur verið 4 til 6 meðferðarlotum eða sjúkdómurinn versnar eða eiturráhrif verða óásættanleg, hvað af þessu sem gerist fyrst

Í rannsóknarþýðinu sem skilgreint var sem þýði án stökkbreytinga sem ætlunin var að meðhöndla (intent to treat, wild-type; ITT-WT) (n=679) voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 18 til 86). Meirihluti sjúklinga var karlkyns (59%) og hvítur (90%). 14,7% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (90%). Meirihluti sjúklinganna var með ECOG-færnistuðul 1 við upphaf rannsóknarinnar (59%) og u.þ.b. 52% sjúklinganna voru með tjáningu PD-L1 <1%. Af 107 sjúklingum í hóp B sem voru með stöðugan sjúkdóm, hlutasvörun eða algera svörun eftir innleiðslumeðferðina skiptu 40 yfir í viðhaldsmeðferð með pemetrexed.

Frumgreining var framkvæmd á niðurstöðum frá öllum sjúklingum, að undanskildum sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, og voru þeir skilgreindir sem þýði án stökkbreytinga sem ætlunin var að meðhöndla (intent to treat, wild-type; ITT-WT) (n=679). Miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum var 18,6 mánuðir og var sýnt fram á lengda heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms í hópnum sem fékk atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín, borið saman við viðmiðunarhópinn. Helstu niðurstöður eru teknar saman í töflu 12, Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun er á mynd 8 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er á mynd 10. Niðurstöður könnunargreiningar á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms, greint eftir tjáningu PD-L1, eru teknar saman á myndum 9 og 11, í þeirri röð. Hjá sjúklingum með meinvörp í lifur var hvorki heildarlifun né lifun án versnunar sjúkdóms lengri hjá þeim sem fengu atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín, borið saman við þá sem fengu nab-paclitaxel og karbóplatín (áhættuhlutfall 0,93, 95% öryggismörk: 0,59; 1,47 fyrir lifun án versnunar sjúkdóms og áhættuhlutfall 1,04, 95% öryggismörk: 0,63; 1,72 fyrir heildarlifun).

59% sjúklinga sem fengu nab-paclitaxel og karbóplatín fengu einhvers konar ónæmismeðferð gegn krabbameini eftir að sjúkdómurinn versnaði, þ.m.t. víxlun yfir í meðferð með atezolizumabi (41% allra sjúklinga), borið saman við 7,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín.

Í könnunargreiningu með lengri eftirfylgni (miðgildi: 24,1 mánuðir) var miðgildi lengdar heildarlifunar í báðum hópunum óbreytt frá frumgreiningu og var áhættuhlutfall = 0,82 (95% öryggismörk: 0,67; 1,01).

Tafla 12: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá ITT-WT þýðinu sem lá til grundvallar frumgreiningu í IMpower130-rannsókninni (primary analysis population)

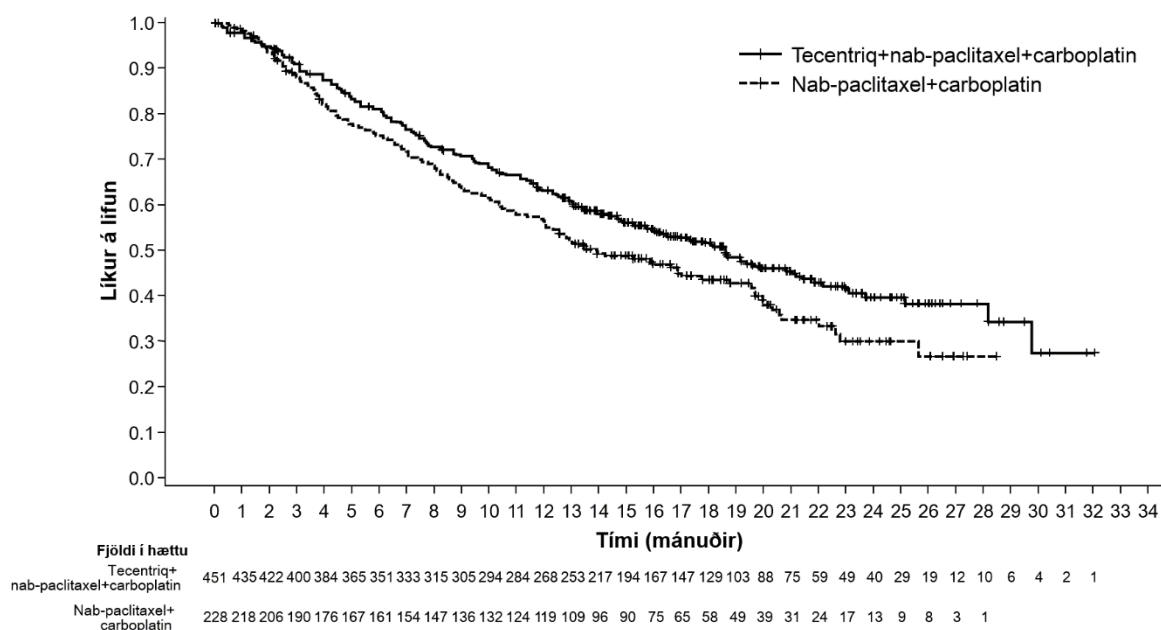
Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A Atezolizumab + nab-paclitaxel + karbóplatín	Hópur B Nab-paclitaxel + karbóplatín
Sameiginlegar aðalmælibreytur		
Heildarlifun	n=451	n=228
Fjöldi dauðsfalla (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	18,6	13,9
95% öryggismörk	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-gildi	0,033	
12 mánaða heildarlifun (%)	63	56
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Fjöldi tilvika (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,0	5,5
95% öryggismörk	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-gildi	< 0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	29%	14%
Aðrar mælibreytur		
Hlutlægt svörunartíðni að mati rannsakanda (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Staðfestur fjöldi sem svaraði meðferð (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% öryggismörk	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Fjöldi með algera svörun (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Miðgildi í mánuðum	8,4	6,1
95% öryggismörk	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Lagskipt eftir kyni og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

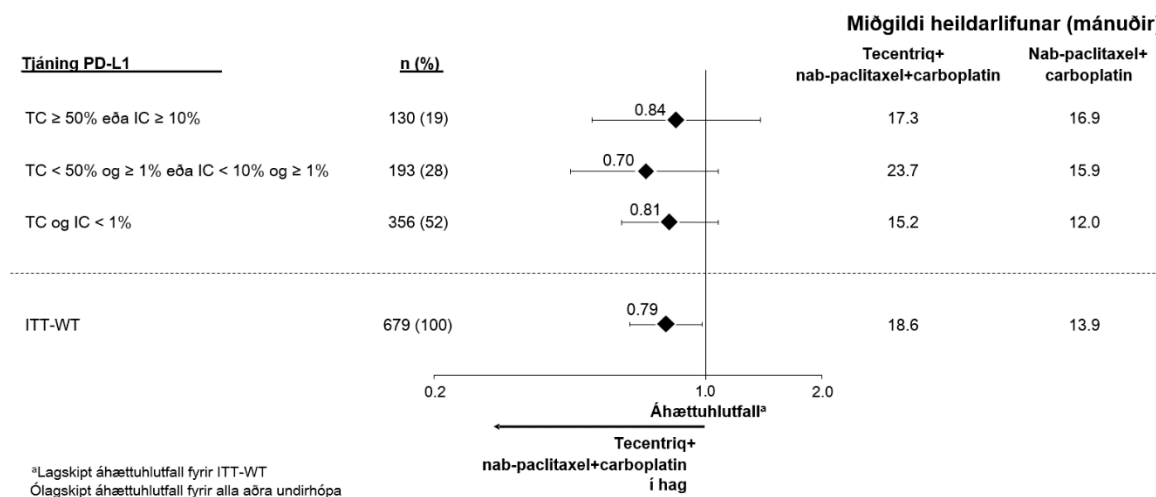
[^] Staðfest hlutlægt svörunartíðni og lengd svörunar eru könnunarmælibreytur

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

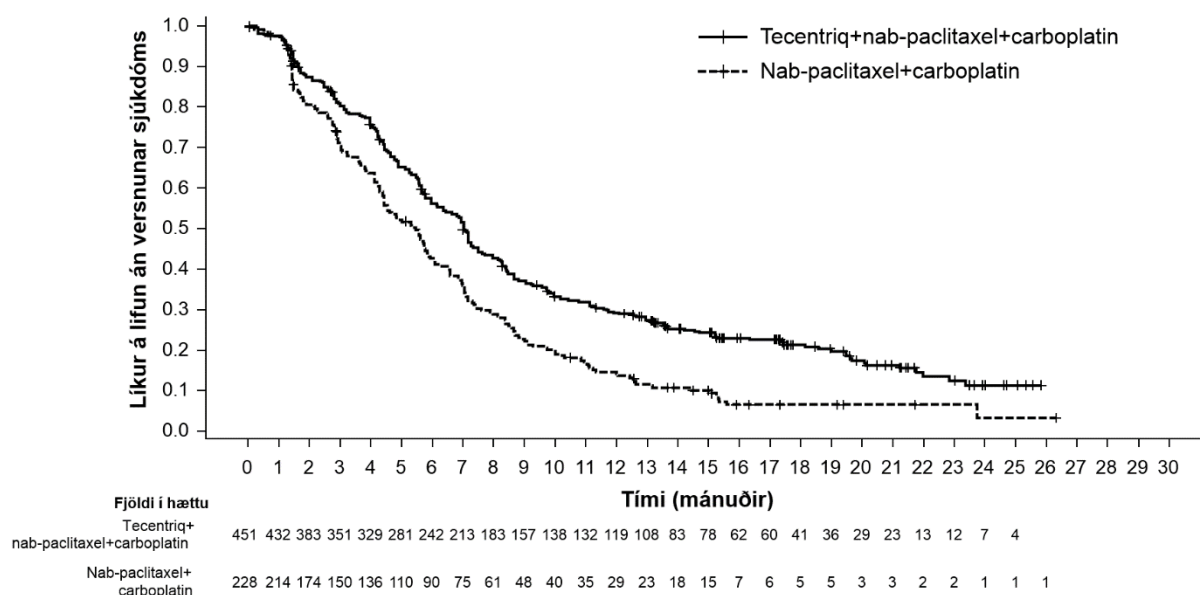
Mynd 8: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun (IMpower130-rannsóknin)



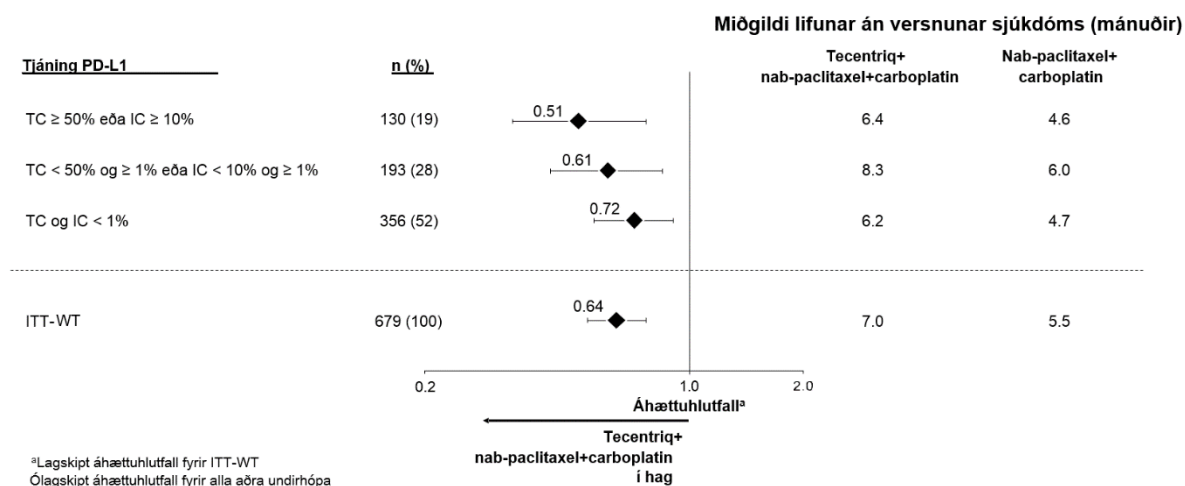
Mynd 9: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 (IMpower130-rannsóknin)



Mynd 10: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (IMpower130-rannsóknin)



Mynd 11: Forest-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1 (IMpower130-rannsóknin)



IMpower110 (GO29431): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf

Opin, fjölsetra, slembiröðuð III. stigs rannsókn, IMpower110, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf. Sjúklingarnir voru með tjáningu PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna (tumour cells, TC) (PD-L1 litaðist á $\geq 1\%$ æxlisfrumna) eða $\geq 1\%$ ónæmisfrumna (immune cells, IC) (PD-L1 litaðist á ífarandi frumum ónæmiskerfisins á $\geq 1\%$ af æxlissvæðinu) samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP142) prófinu.

Alls var 572 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab (hópur A) eða krabbameinslyf (hópur B). Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skömmtum með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til ekki var lengur klínískur ávinningur af meðferðinni að mati rannsakanda eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Meðferðaráætlunum með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 13. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, ECOG færni, vefjafræði og tjáningu PD-L1 á æxlisfrumum (TC) og ónæmisfrumum sem voru ífarandi í ækli (IC).

Tafla 13: Meðferðaráætlanir með krabbameinslyfjum (IMpower110)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21 dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21 dags lotur)
B (krabbamein ekki af flögu- þekjuuppruna)	Cisplatín ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) EÐA carboplatín ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (krabbamein af flöguþekju- uppruna)	Cisplatín ^a (75 mg/m ²) + gemcitabín ^{a,c} (1.250 mg/m ²) EÐA carboplatín ^a (AUC 5) + gemcitabín ^{a,c} (1.000 mg/m ²)	Besta stuðningsmeðferð ^d

^a Cisplatín, carboplatín, pemetrexed og gemcitabín voru gefin þar til 4 eða 6 meðferðarlotum hafði verið lokið, sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram

^b Pemetrexed var gefið sem viðhaldsmeðferð á 21 dags fresti þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram

^c Gemcitabín var gefið á dögum 1 og 8 í hverri meðferðarlotu

^d Ekki var leyfilegt að skipta úr samanburðarhópnum (krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd) í hópinn sem fékk atezolizumab (hóp A)

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm; höfðu fengið lifandi, veiklað bólufni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, eða voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með tjáningu PD-L1 á $\geq 1\%$ af TC eða $\geq 1\%$ af IC, sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=554), voru svipaðir í báðum meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 64,5 ár (á bilinu 30 til 87 ára) og 70% sjúklinganna voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (84%) eða asískum kynstofni (14%). Flestir sjúklingar reyktu eða höfðu reykt (87%) og ECOG færnistuðull sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 0 (36%) eða 1 (64%). Alls voru 69% sjúklinga með krabbamein sem ekki var af flöguþekjuuppruna og 31% sjúklinga með krabbamein af flöguþekjuuppruna. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með mikla tjáningu PD-L1 (PD-L1 á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC), sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=205), voru almennt í samræmi við heildarrannsóknarþýðið og svipaðir í báðum meðferðarhópnum.

Aðalmælibreytan var heildarlifun. Þegar áfangagreining á heildarlifun var framkvæmd kom í ljós tölfraðilega marktækur ávinningur varðandi heildarlifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=205), sem var slembiraðað til að fá atezolizumab (hópur A), borið saman við sjúklinga sem fengu krabbameinslyf (hópur B) (áhættuhlutfall 0,59; 95% öryggismörk: 0,40; 0,89; miðgildi heildarlifunar 20,2 mánuðir borið saman við 13,1 mánuði), með tvíhliða p-gildi 0,0106. Miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1 var 15,7 mánuðir.

Í könnunargreiningu á heildarlifun með lengri eftirfylgni (miðgildi: 31,3 mánuðir) hjá þessum sjúklingum var miðgildi heildarlifunar í hópnum sem fékk atezolizumab óbreytt frá fyrstu áfangagreiningu á heildarlifun (20,2 mánuðir), en var 14,7 mánuðir í hópnum sem fékk krabbameinslyf (áhættuhlutfall 0,76; 95% öryggismörk: 0,54; 1,09). Lykilniðurstöður könnunargreiningarinnar eru teknar saman í töflu 14. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1 eru á myndum 12 og 13. Hærra hlutfall sjúklinga lést innan fyrstu 2,5 mánaðanna í hópnum sem fékk atezolizumab (16/107; 15,0%) en í hópnum sem fékk krabbameinslyf (10/98; 10,2%). Ekki tókst að greina neina sértæka þætti sem tengdust þessum snemmkomnu dauðsföllum.

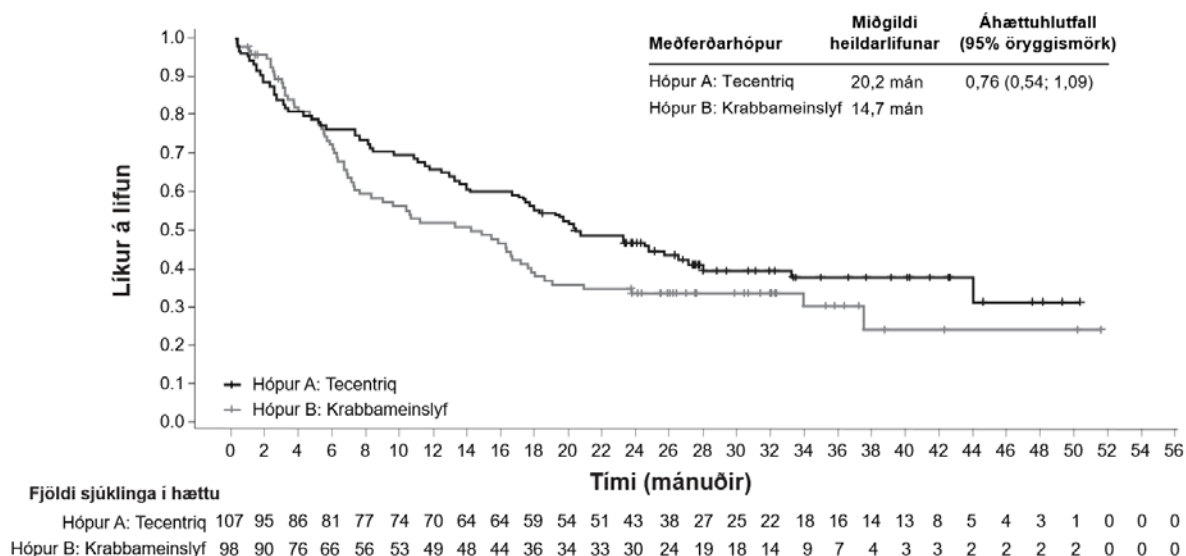
Tafla 14: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab)	Hópur B (Krabbameinslyf)
Aðalmælibreyta		
Heildarlifun	n = 107	n = 98
Fjöldi dauðsfalla (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	20,2	14,7
95% öryggismörk	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)		0,76 (0,54; 1,09)
12 mánaða lifun (%)	66,1	52,3
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Fjöldi tilvika (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,2	5,0
95% öryggismörk	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)		0,59 (0,43; 0,81)
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	39,2	19,2
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% öryggismörk	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Fjöldi með algera svörun (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Miðgildi í mánuðum	38,9	8,3
95% öryggismörk	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

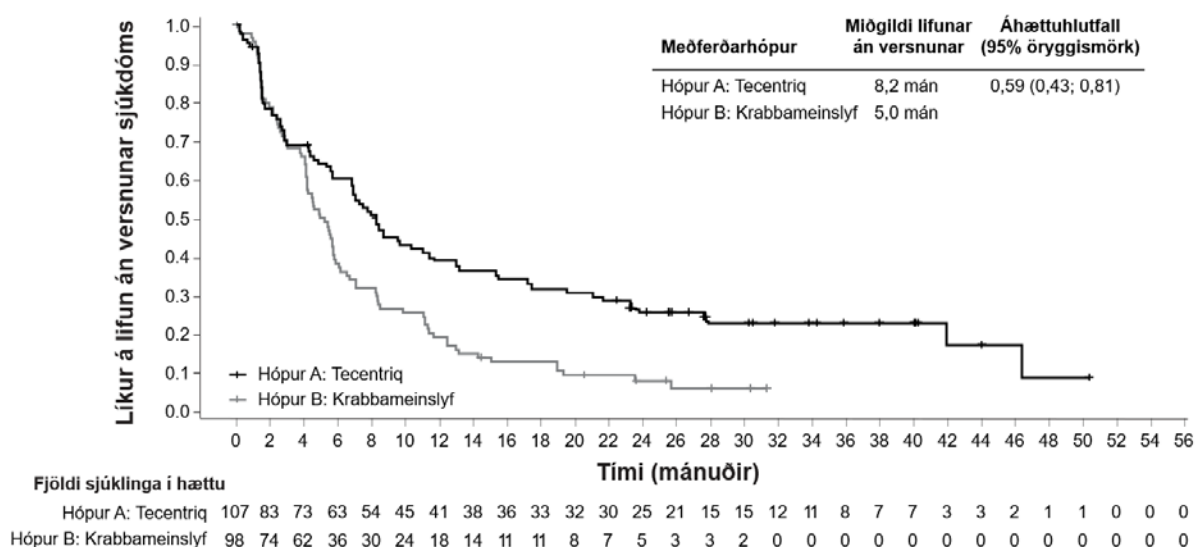
[‡] Lagskipt eftir kyni og ECOG færnistuðli (0 eða 1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; NE = ekki hægt að meta.

Mynd 12: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)



Mynd 13: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)



Ávinningur varðandi heildarlifun sem sást hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk krabbameinslyf, var eins hjá öllum undirhópum sjúklinga með mikla tjáningu PD-L1, þ.m.t. bæði sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og ekki var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall: 0,62; 95% öryggismörk: 0,40; 0,96; miðgildi heildarlifunar 20,2 mánuðir, borið saman við 10,5 mánuði) og sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, en var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall: 0,56; 95% öryggismörk: 0,23; 1,37; miðgildi heildarlifunar náðist ekki, borið saman við 15,3 mánuði). Gögn um sjúklinga ≥ 75 ára og sjúklinga sem aldrei höfðu reykt eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þessa undirhópa.

IPSOS rannsóknin (MO29872): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið, langt gengið og óskurðtækt eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð en eru ekki gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd

Opin, slembiröðuð, III. stigs samanburðarrannsókn, MO29872 (IPSOS), var gerð til að meta verkun og öryggi við meðferð með atezolizumabi, borið saman við einlyfjameðferð með krabbameinslyfi (vinorelbin eða gemcitabin, að vali rannsakanda) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, langt gengið eða endurkomið (stig IIIB [samkvæmt 7. útgáfu AJCC], sem ekki hentaði fyrir fjölbætta meðferð (multimodality treatment)) eða með meinvörpum (stig IV) sem ekki höfðu áður fengið meðferð en ekki eru taldir gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd.

Eftirtalin valviðmið skilgreina sjúklinga sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd, sem falla undir ábendinguna: Sjúklingar >80 ára, eða með ECOG færnistuðul 3, eða sjúklingar með ECOG færnistuðul 2 og með samhliða sjúkdóma sem skiptu máli, eða eldri (≥ 70 ára) með samhliða sjúkdóma sem skiptu máli. Samhliða sjúkdómar sem skipta máli eru hjartasjúkdómar, taugasjúkdómar, geðraskanir, æðasjúkdómar, nýrnasjúkdómar, efnaskipta- eða næringarsjúkdómar eða lungnasjúkdómar þar sem ekki á að beita meðferð með platínusamböndum, að mati læknisins sem annast meðferðina.

Sjúklingar yngri en 70 ára með ECOG færnistuðul 0 eða 1; sjúklingar með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi; sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veikluð bóluefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun og sjúklingar sem höfðu fengið altæk ónæmisörvandi eða ónæmisbælandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar með stökkbreytingar í

EGFR eða umraðanir í ALK voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Gjaldgengi sjúklinga til þátttöku í rannsókninni var óháð PD-L1 stöðu í æxlum þeirra.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annað hvort atezolizumab (hópur A) eða krabbameinslyf (hópur B). Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skammti með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Meðferðaráætlunum með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 15. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjafræðilegri flokkun (flöguþekja/ekki flöguþekja), tjáningu PD-L1 (PD-L1 IHC staða samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP142) prófi: TC3 eða IC3 borið saman við TC0/1/2 og IC0/1/2 eða óþekkt) og meinvörpum í heila (já/nei).

Tafla 15: Meðferðaráætlanir (IPSOS)

Meðferðaráætlun	
A	Atezolizumab 1.200 mg með innrennsli í bláæð á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu.
B	Vinorelbin: 25-30 mg/m ² með innrennsli í bláæð eða 60-80 mg/m ² til inntöku á dögum 1 og 8 í hverri 21 dags meðferðarlotu eða á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu eða vikulega, eða Gemcitabin: 1.000-1.250 mg/m ² með innrennsli í bláæð á dögum 1 og 8 í hverri 21 dags meðferðarlotu eða á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

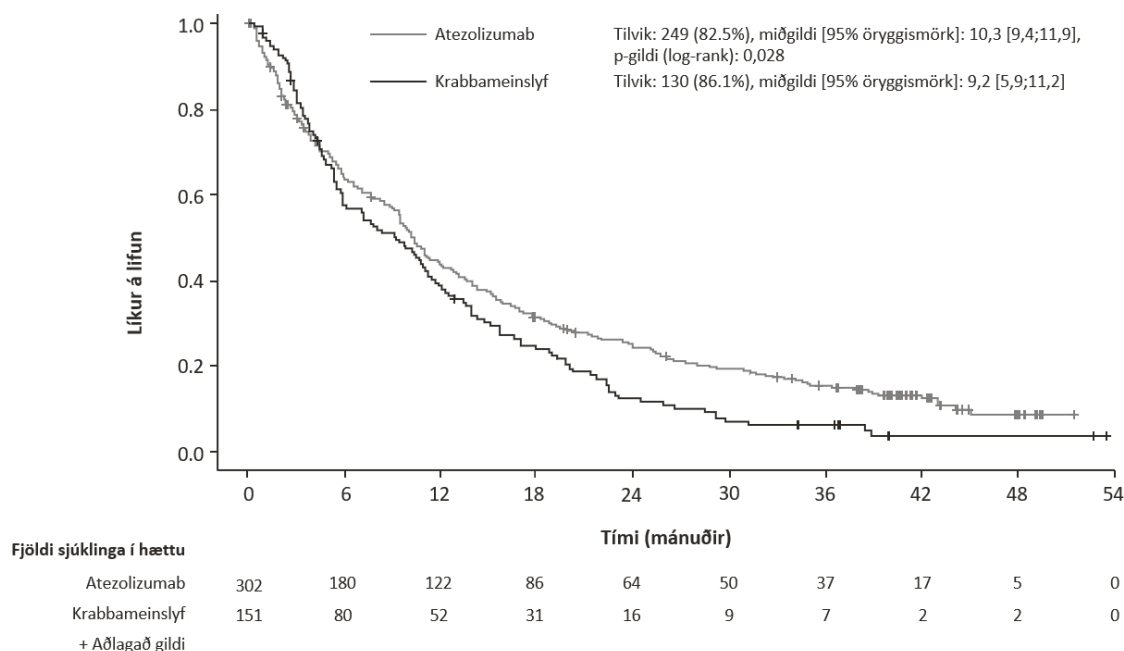
Alls voru 453 sjúklingar teknir inn í rannsóknina (meðferðarþýði, ITT). Sjúklingar í þýðinu voru aðallega af hvítum kynstofni (65,8%) og karlkyns (72,4%). Miðgildi aldurs sjúklinga var 75 ár og 72,8% sjúklinga voru 70 ára eða eldri. ECOG færnistuðull var 0 hjá 1,5% sjúklinga, 1 hjá 15,0% sjúklinga, 2 hjá 75,9% sjúklinga og 3 hjá 7,5% sjúklinga. Alls voru 13,7% sjúklinganna með sjúkdóm á stigi IIIB sem ekki hentaði fyrir fjölþætta meðferð og 86,43% með sjúkdóm á stigi IV. Hlutfall sjúklinga með æxli með tjáningu PD-L1 í <1% af TC var 46,8%, í 1-49% af TC 28,7% og í ≥50% af TC 16,6%, samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP263) prófi, en hjá 7,9% sjúklinganna var staða tjáningar á PD-L1 ekki þekkt.

Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var heildarlífur. Þegar lokagreining á heildarlífur var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni 41,0 mánuðir. Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 16 og á mynd 14.

Tafla 16: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með platínusamböndum (IPSOS-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab (n = 302)	Krabbameinslyf (n = 151)
Aðalmælibreyta		
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir) (95% öryggismörk)	10,3 (9,4; 11,9)	9,42 (5,9; 11,2)
Lagskiptáhættuhlutfall (95% öryggismörk) [‡]	0,78 (0,63; 0,97)	
p-gildi (Lagskipt Log-rank)	p = 0,028	
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi tilvika (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% öryggismörk)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk) [‡]	0,87 (0,70; 1,07)	
Hlutlægt svörunarhlutfall (RECIST 1.1)		
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
Lengd svörunar (RECIST 1.1)		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
[‡] Áætlað áhættuhlutfall og 95% öryggismörk fundin með Cox líkani, með meðferðarhópinum sem skýribreytu. Hvað varðar lagskiptu greininguna, vefjafræðilegu undirgerðina, PD-L1 var IHC staða og meinvörp í heila (já/nei) bætt við sem lagskiptiþætti.		

Mynd 14: Kaplan-Meier graf yfir heildarlífun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með platínusamböndum (IPSOS-rannsóknin)



Annarsvals meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

OAK (GO28915): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

Opin, fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn, OAK, var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi atezolizumabs borið saman við docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð, eða eftir að henni lauk. Útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni voru sjúklingar með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, virk eða barksteraháð meinvörp í heila, gjöf lifandi veiklaðs bóluefnis innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, gjöf altækra ónæmisörvandi lyfja innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða gjöf altækra ónæmisbælandi lyfja innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 36 vikurnar og síðan á 9 vikna fresti. Tjáning PD-L1 í krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) var metin með framskyggnum hætti í æxlum.

Alls voru 1.225 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og samkvæmt rannsóknaráætlun var frumgreining niðurstaðna fyrir verkun gerð á niðurstöðum frá fyrstu 850 sjúklingunum sem var slembiraðað. Slembiröðun var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab eða docetaxel.

Atezolizumab var gefið með innrennsli fastra 1.200 mg skammta í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var heimilt að minnka skammta. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni að mati rannsakandans. Docetaxel var gefið með innrennsli 75 mg/m² á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var 2,1 mánuðir fyrir þá sem fengu docetaxel og 3,4 mánuðir fyrir þá sem fengu atezolizumab.

Í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 33 til 85) og 61% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (70%). U.þ.b. þrír af hverjum fjórum sjúklingum var með sjúkdóm sem ekki var af flöguþekjuuppruna (74%), 10% voru með þekktar stökkbreytingar í EGFR, 0,2% voru með þekktar umraðanir í ALK, 10% voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (82%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (37%) eða 1 (63%). 75% sjúklinganna höfðu aðeins fengið eina fyrri meðferð með lyfjum sem innihéldu platínusambönd.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eftir eftirfylgni með lifun sem var að miðgildi 21 mánuður eru sýndar í töflu 17. Kaplan-Meier-graf fyrir heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er á mynd 15. Mynd 16 sýnir niðurstöður varðandi heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og undirhópum sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1, sem sýna ávinning af atezolizumabi varðandi heildarlifun í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum þar sem tjáning PD-L1 expression var < 1% í TC og IC.

Tafla 17: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar)* (OAK-rannsóknin)

Mælibreyta fyrir verkun		Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Aðalmælibreyta fyrir verkun			
Heildarlifun			
Fjöldi dauðsfalla (%)		271 (64%)	298 (70%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)		13,8	9,6
95% öryggismörk		(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)		0,73 (0,62; 0,87)	
p-gildi**		0,0003	
12 mánaða heildarlifun (%)***		218 (55%)	151 (41%)
18 mánaða heildarlifun (%)***		157 (40%)	98 (27%)
Viðbótarmælibreytur			
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)			
Fjöldi tilvika (%)		380 (89%)	375 (88%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)		2,8	4,0
95% öryggismörk		(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk)		0,95 (0,82; 1,10)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)			
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)		58 (14%)	57 (13%)
95% öryggismörk		(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		n = 58	n = 57
Miðgildi í mánuðum		16,3	6,2
95% öryggismörk		(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

NE=ekki hægt að meta (not estimable); RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

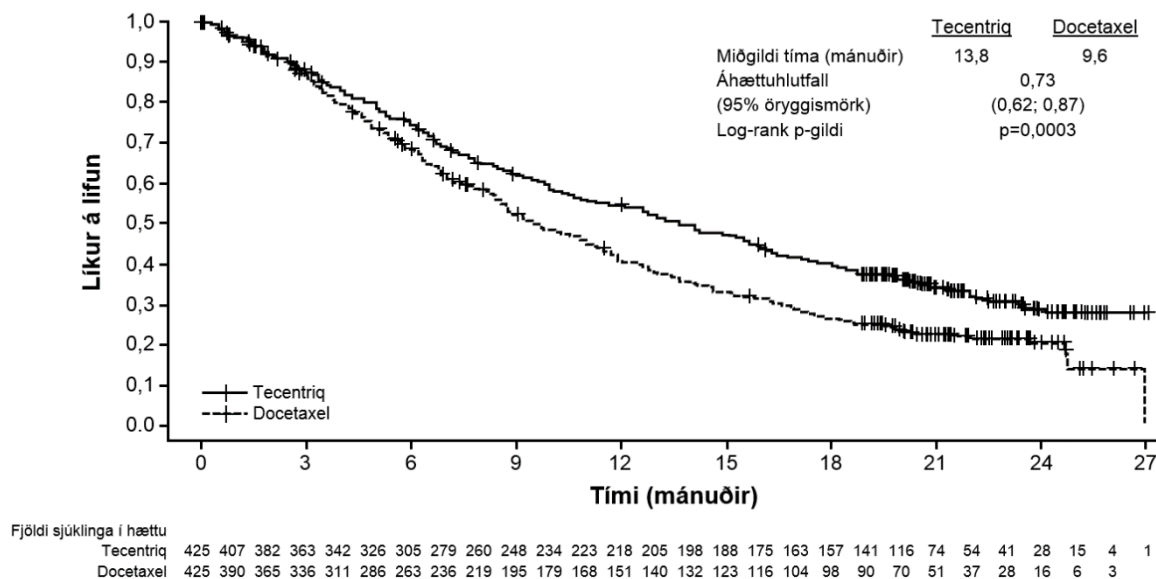
* Þýðið sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna, þ.e. fyrstu 850 sjúklingarnir sem var slembiraðað

† Lagskipt eftir tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli, fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu

** Byggt á lagskiptu log-rank prófi

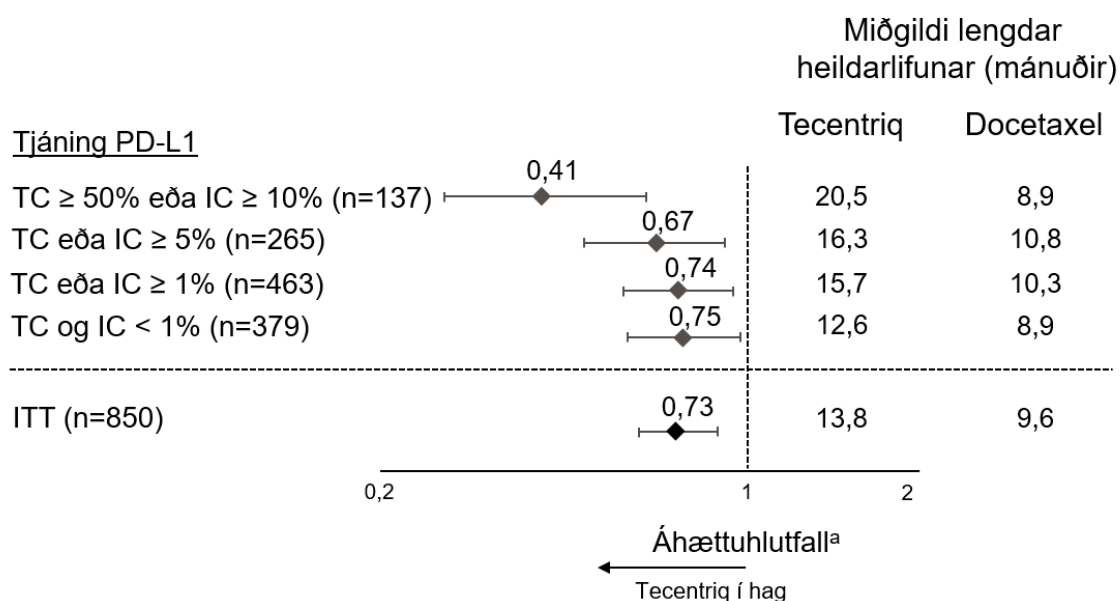
*** Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 15: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlífun í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar) (OAK-rannsóknin)



Áhættuhlutfall er áætlað út frá lagskiptu Cox-líkani; p-gildi er ákvarðað út frá lagskiptu log-rank prófi.

Mynd 16: Forest-graf yfir heildarlífun eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (OAK-rannsóknin)



^aLagskipt áhættuhlutfall fyrir ITT og TC eða IC ≥ 1%. Ólagskipt áhættuhlutfall fyrir aðra undirhópa.

Heildarlífun var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel, bæði hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og ekki var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,60; 0,89; miðgildi lengdar heildarlífunar var 15,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð en var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,54; 0,98; miðgildi lengdar heildarlífunar var 8,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 7,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu

docetaxel). Lenging heildarlifunar sást í öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. sjúklingum með meinvörp í heila við upphaf rannsóknarinnar (áhættuhlutfall 0,54, 95% öryggismörk 0,31; 0,94; miðgildi lengdar heildarlifunar var 20,1 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og sjúklingum sem aldrei höfðu reykt (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,47; 1,08; miðgildi lengdar heildarlifunar var 16,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel). Hjá sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR var heildarlifun þó ekki lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 1,24, 95% öryggismörk 0,71; 2,18; miðgildi lengdar heildarlifunar var 10,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 16,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel).

Tími þar til sjúklingar tilkynntu um versnandi verki í brjóstholi samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,49; 1,05; miðgildi úmalengdar náðist í hvorugum hópnum). Tími þar til önnur einkenni lungnakrabbameins versnuðu samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum (þ.e. hósti, mæði og verkur í handlegg/öxl) var svipaður hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og sjúklingum sem fengu docetaxel. Þessar niðurstöður á að túlka með varúð vegna rannsóknargerðarinnar sem er opin (open-label).

POPLAR (GO28753): Slembiröðuð II. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð og opin samanburðarrannsókn, POPLAR, var gerð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd stóð eða eftir að henni lauk, óháð tjáningu PD-L1. Aðalmælibreytan fyrir verkun var heildarlifun. Alls var 287 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab (1.200 mg með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til ekki var lengur klínískur ávinningur af meðferðinni) eða docetaxel (75 mg/m² með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði). Slembiröðuðum sjúklingum var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Í uppfærðri greiningu, sem gerð var þegar 200 dauðsföll höfðu orðið og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hafði náð 22 mánuðum, var miðgildi lengdar heildarlifunar 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 9,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,69, 95% öryggismörk 0,52; 0,92). Hlutfægt svörunarhlutfall var 15,3% hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 14,7% hjá sjúklingum sem fengu docetaxel og miðgildi lengdar svörunar var 18,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 7,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel.

Lungnakrabbamein af smáfrumugerð

IMpower133 (GO30081): Slembiröðuð I./III. stigs rannsókn á meðferð með atezolizumabi ásamt karbóplatíni og etopósíði hjá sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum

Slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, I./III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, IMpower133, var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi atezolizumabs við notkun ásamt karbóplatíni og etopósíði hjá sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi, voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluferni innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 1 viku fyrir inntöku í rannsóknina. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem uppfylltu sett skilyrði og féllust á að fá meðferð eftir að sjúkdómurinn tók að versna voru æxli metin á 6 vikna fresti þar til meðferð var hætt.

Alls voru 403 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og slembiraðað (1:1) til að fá meðferð samkvæmt annarri hvorri meðferðaráætluninni sem lýst er í töflu 18. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, ECOG færnistuðli og meinvörpum í heila.

Tafla 18: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower133)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	atezolizumab (1.200 mg) ^a + karbóplatín (AUC 5) ^b + etopósíð (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	lyfleysa + karbóplatín (AUC 5) ^b + etopósíð (100 mg/m ²) ^{b,c}	lyfleysa

^a Atezolizumab var gefið þar til klínískur ávinningur náðist ekki lengur að mati rannsakanda

^b Karbóplatín og etopósíð voru gefin þar til 4 meðferðarlotum var lokið, sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif urðu óásættanleg, hvað af þessu sem gerðist fyrst

^c Etopósíð var gefið á dögum 1, 2 og 3 í hverri meðferðarlotu

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 26 til 90) og voru 10% sjúklinga ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga (65%) var karlkyns, af hvítum kynstofni (80%) og voru 9% með meinvörp í heila og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (97%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (35%) eða 1 (65%).

Þegar frumgreiningin var framkvæmd var miðgildi eftirfylgnitíma lifunar 13,9 mánuðir. Tölfræðilega marktæk lenging sást á heildarlifun við notkun atezolizumabs ásamt karbóplatíni og etopósíði, borið saman við samanburðarhópinn (áhættuhlutfall var 0,70, 95% öryggismörk 0,54; 0,91; miðgildi heildarlifunar 12,3 mánuðir borið saman við 10,3 mánuði). Í lokakönnunargreiningu á heildarlifun með lengri eftirfylgni (miðgildi: 22,9 mánuðir) var miðgildi lengdar heildarlifunar óbreytt í báðum hópunum frá frumáfangagreiningu á heildarlifun. Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar úr frumgreiningunni, ásamt niðurstöðum úr lokakönnunargreiningu á heildarlifun, eru teknar saman í töflu 19. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms eru á myndum 17 og 18. Gögn um sjúklinga með meinvörp í heila eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Tafla 19: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun (IMpower133-rannsóknin)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + karbóplatín + etopósíð)	Hópur B (Lyfleysa + karbóplatín + etopósíð)
Sameiginlegar aðalmælibreytur		
Greining á heildarlifun*	n=201	n=202
Fjöldi dauðsfalla (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Miðgildi tíma fram að dauðsfalli (mánuðir)	12,3	10,3
95% öryggismörk	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-gildi	0,0154***	
12 mánaða heildarlifun (%)	51,9	39,0
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Fjöldi tilvika (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,2	4,3
95% öryggismörk	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-gildi	0,0170	
6 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	30,9	22,4
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	12,6	5,4
Aðrar mælibreytur		
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Fjöldi sem svaraði (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% öryggismörk	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Fjöldi með algera svörun (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)** ^	n =121	n = 130
Miðgildi í mánuðum	4,2	3,9
95% öryggismörk	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

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

[‡] Lagskipt eftir kyni og ECOG færnistuðli

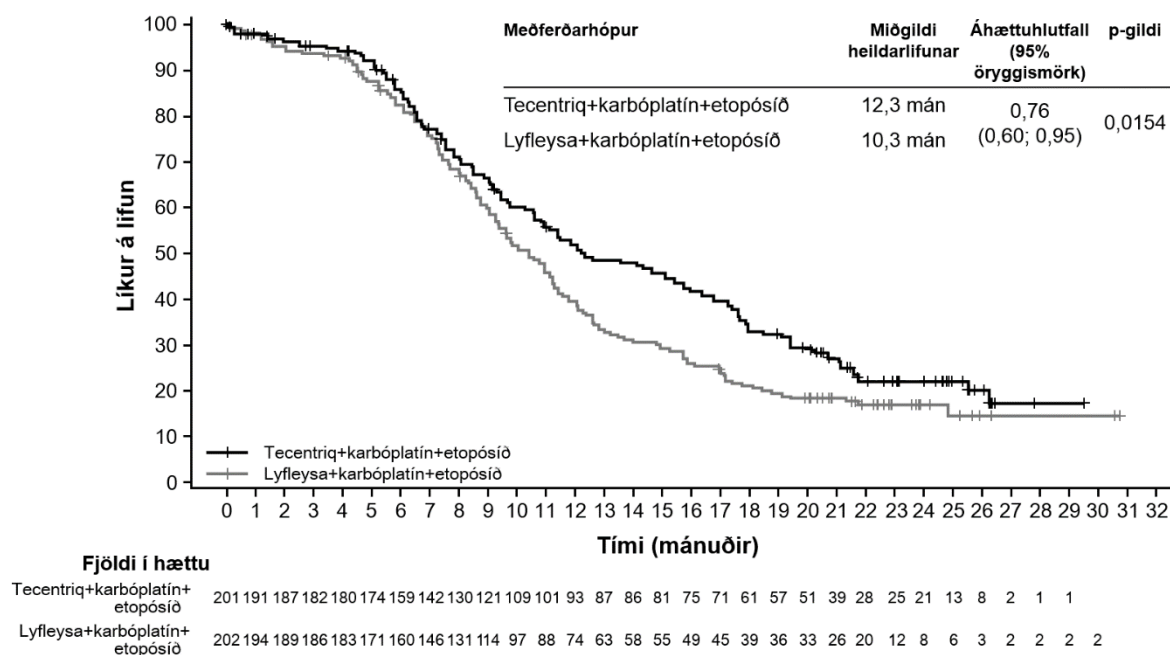
* Lokakönnunargreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 24. janúar 2019

** Greining á lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægu svörunarhlutfalli og lengd svörunar við klínískt gagnasnið þann 24. apríl 2018

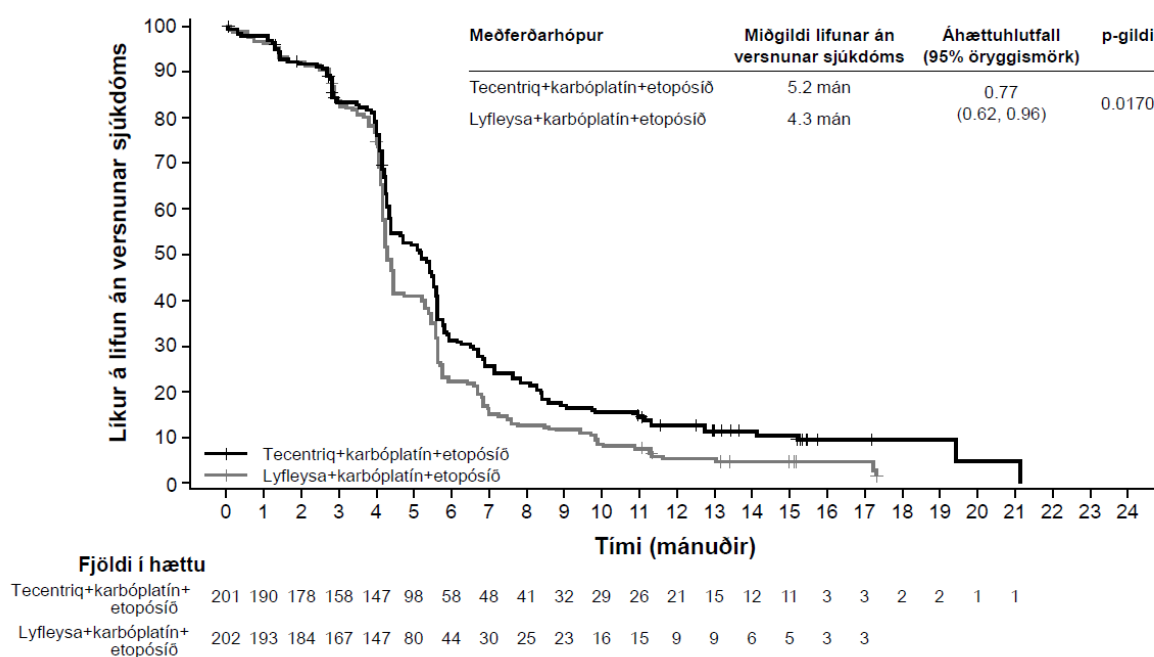
*** eingöngu í lýsandi tilgangi

^ Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar eru könnunarmælibreytur

Mynd 17: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun (IMpower133-rannsóknin)



Mynd 18: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (IMpower133-rannsóknin)



Þríneikvætt brjóstakrabbamein

IMpassion130 (WO29522): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð við sjúkdómi með meinvörpum

Tvíblind, tveggja hópa, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, IMpassion130, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli hjá sjúklingum með óskurðtækt þríneikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi

með meinvörpum. Sjúklingar þurftu að vera gjaldgengir fyrir einlyfjameðferð með taxani (þ.e. án hraðrar klínískrar versnunar, lífshættulegra meinvarpa í innnyflum eða þarfar fyrir að ná hratt stjórn á sjúkdómnum og/eða einkennum) og voru sjúklingar útilokaðir frá þátttöku ef þeir höfðu fengið krabbameinslyf sem undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant) á undanförunum 12 mánuðum, voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm; höfðu fengið lifandi veiklað bóluþefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, eða voru með ómeðhöndluð meinvörp í heila, með einkennum eða barksteraháð. Æxli voru metin á 8 vikna fresti (± 1 vika) fyrstu 12 mánuðina eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 12 vikna fresti (± 1 vika) eftir það.

Alls voru 902 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og var þeim lagskipt eftir meinvörpum í lifur, fyrri meðferð með taxani og tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) (PD-L1 litun á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli [IC] á $<1\%$ af æxlissvæðinu borið saman við á $\geq 1\%$ af æxlissvæðinu), metið með VENTANA PD-L1 (SP142) prófi.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá 840 mg af atezolizumabi eða lyfleysu með innrennsli í æð á dögum 1 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu, ásamt nab-paclitaxeli (100 mg/m^2) sem var gefið með innrennsli í æð á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu. Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt myndgreiningu sem byggði á RECIST v1.1 viðmiðunum eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Halda mátti meðferð með atezolizumabi áfram þó meðferð með nab-paclitaxeli væri hætt vegna óásættanlegra eitúráhrifa. Miðgildi fjölda meðferðarlotna var 7 fyrir atezolizumab og 6 fyrir nab-paclitaxel í hvorum meðferðarhóp.

Í rannsóknarþýðinu voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í meðferðarhópunum. Flestir sjúklingar (99,6%) voru konur, 67,5% voru af hvítum kynstofni og 17,8% af asískum uppruna. Miðgildi aldurs var 55 ár (á bilinu 20 til 86). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (58,4%) eða 1 (41,3%). Alls tjáðu æxli PD-L1 $\geq 1\%$ hjá 41% sjúklinganna, 27% voru með meinvörp í lifur og 7% með einkennalaus meinvörp í heila við upphaf rannsóknarinnar. U.þ.b. helmingur sjúklinganna hafði fengið taxan (51%) eða antracyklín (54%) sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð. Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ voru yfirleitt í samræmi við heildarþýðið.

Sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, auk heildarlifunar í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru meðal annars hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate) og svörunarlengd samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum.

Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall og svörunarlengd fyrir sjúklinga með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ í IMpassion130-rannsókninni, á þeim tíma sem lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms var gerð, þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 13 mánuðir, eru teknar saman í töflu 20 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er á mynd 19. Hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $<1\%$ kom ekki fram ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms þegar atezolizumabi var bætt við nab-paclitaxel (áhættuhlutfall 0,94; 95% öryggismörk 0,78; 1,13).

Lokagreining á heildarlifun var gerð hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ þegar miðgildi eftirfylgni var 19,12 mánuðir. Niðurstöður varðandi heildarlifun eru sýndar í töflu 20 og á Kaplan-Meier grafi á mynd 20. Hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $<1\%$ kom ekki fram ávinningur varðandi heildarlifun þegar atezolizumabi var bætt við nab-paclitaxel (áhættuhlutfall 1,02; 95% öryggismörk 0,84; 1,24).

Könnunargreining var framkvæmd á undirhópum sjúklinga sem tjáðu PD-L1 $\geq 1\%$, með tilliti til áhrifa fyrri (for)viðbótarmeðferðar ((neo) adjuvant treatment), BRCA1/2 stökkbreytinga og meinvarpa í heila án einkenna við upphaf rannsóknarinnar.

Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið (for)viðbótar meðferð (n=242) var áhættuhlutfall 0,79 í frumgreiningu (lokagreiningu) á lifun án versnunar sjúkdóms og 0,77 í lokagreiningu á heildarlifun, en hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið (for)viðbótar meðferð (n=127) var áhættuhlutfall 0,44 í frumgreiningu (lokagreiningu) á lifun án versnunar sjúkdóms og 0,54 í lokagreiningu á heildarlifun.

Af 614 sjúklingum í IMpassion130-rannsókninni sem voru prófaðir reyndust 89 (15%) bera sjúkdómsvaldandi BRCA1/2-stökkbreytingar. Af undirhópi sjúklinga sem voru PD-L1+/BRCA1/2 stökkbreyttir fengu 19 sjúklingar atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli og 26 lyfleysu ásamt nab-paclitaxeli. Samkvæmt könnunargreiningunni, að teknu tilliti til lítils fjölda þátttakenda, virðast BRCA1/2 stökkbreytingar ekki hafa áhrif á klínískan ávinning af atezolizumabi ásamt nab-paclitaxeli varðandi lifun án versnunar sjúkdóms.

Engar vísbendingar voru um verkun hjá sjúklingum með meinvörp í heila án einkenna við upphaf rannsóknarinnar, þó fjöldi sjúklinga væri lítill; miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms var 2,2 mánuðir í hópnum sem fékk atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli (n=15) en 5,6 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt nab-paclitaxeli (n=11) (áhættuhlutfall 1,40; 95% öryggismörk 0,57; 3,44).

Tafla 20: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Lyfleysa + nab-paclitaxel
Aðalmælibreytur fyrir verkun	n=185	n=184
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1) – frumgreining³		
Fjöldi tilvika (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,5	5,0
95% öryggismörk	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-gildi ¹	<0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	29,1	16,4
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1) – uppfærð könnunargreining⁴		
Fjöldi tilvika (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,5	5,3
95% öryggismörk	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,63 (0,50-0,80)	
p-gildi ¹	<0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	30,3	17,3
Heildarlifun^{1,2,5}		
Fjöldi dauðsfalla (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	25,4	17,9
95% öryggismörk	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,67 (0,53; 0,86)	
Viðbótarmælibreytur og könnunarmælibreytur		
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% öryggismörk	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Fjöldi með algera svörun (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda³	n=109	n=78
Miðgildi í mánuðum	8,5	5,5
95% öryggismörk	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

2. Samanburður milli meðferðarhópa á heildarlifun sjúklinga sem tjáðu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum var ekki prófaður formlega samkvæmt fyrirfram ákveðinni stigveldisröð prófunar.

3. Samkvæmt lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægu svörunarhlutfalli og lengd svörunar og fyrstu áfangagreiningu á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 17. apríl 2018

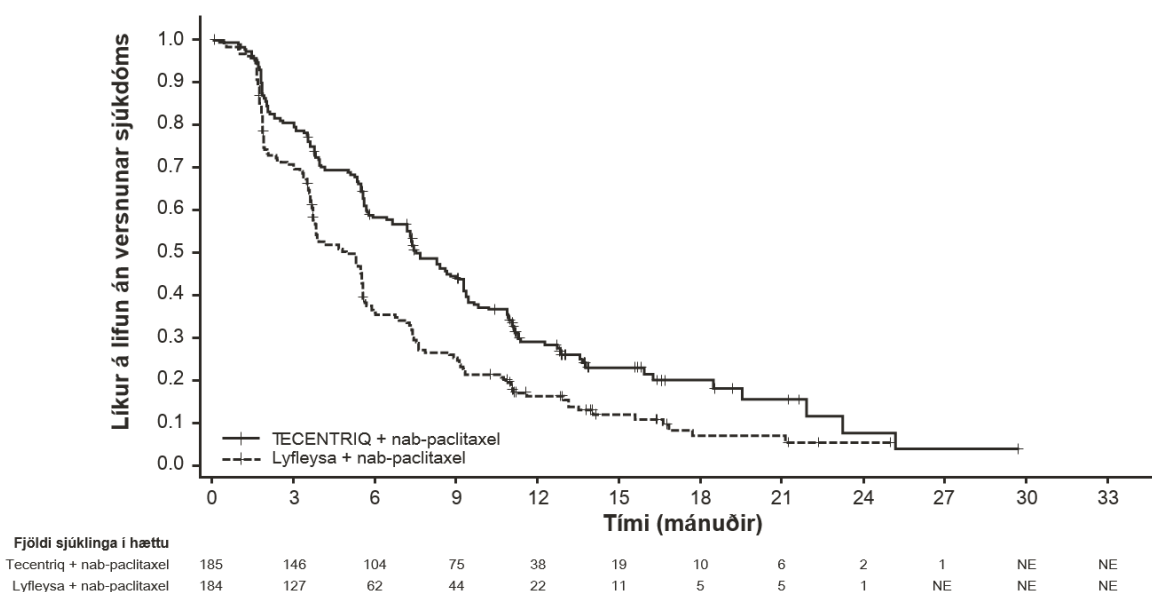
4. Samkvæmt könnunargreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms við klínískt gagnasnið þann 2. janúar 2019

5. Samkvæmt lokagreiningu á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 14. apríl 2020

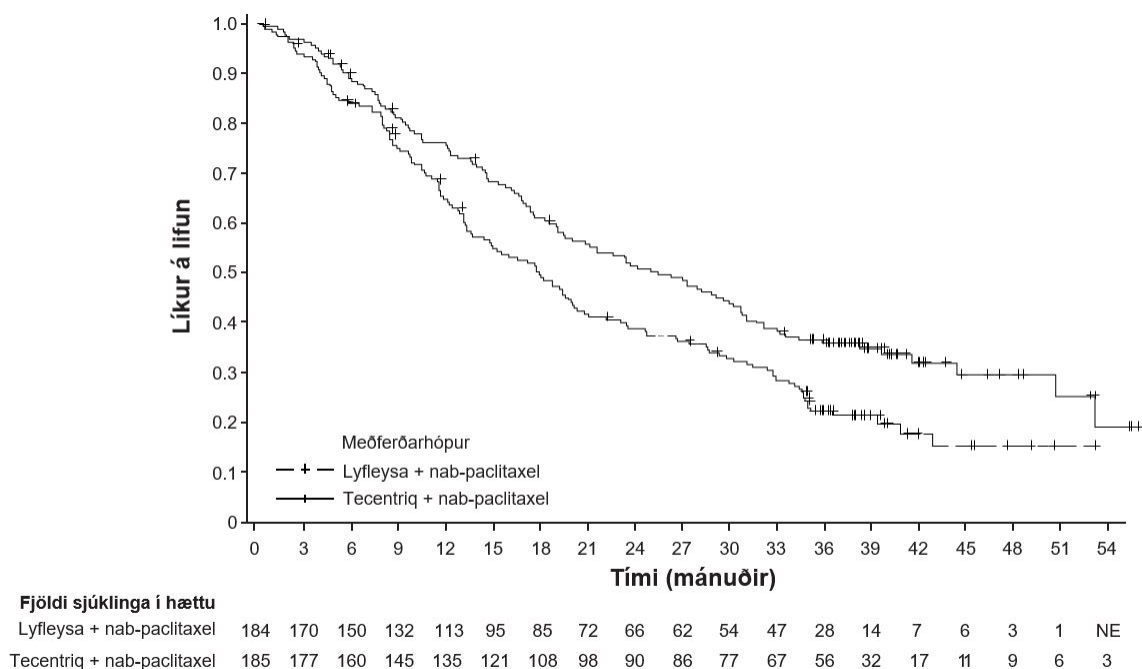
[‡] Lagskipt eftir meinvörpum í lifur og fyrri meðferð með taxani.

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

Mynd 19: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)



Mynd 20: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)



Tími fram að versnun almenns heilsufarsástands/heilsutengdra lífsgæða sem sjúklingar skráðu sjálfir samkvæmt EORTC QLQ-C30 spurningalistanum (viðvarandi ≥ 10 stiga versnun frá upphafsgildum) var svipuð í meðferðarhópunum, sem benti til þess að allir sjúklingar héldu upphaflegum heilsutengdum lífsgæðum í álíka langan tíma.

Lifrarfrumukrabbamein

IMbrave150 (YO40245): Slembiröðuð III. stigs rannsókn á meðferð ásamt bevacizúmabi hjá sjúklingum með óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð

Slembiröðuð, fjölsetra, alþjóðleg, opin III. stigs rannsókn, IMbrave150, var gerð til að meta öryggi og verkun við notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi hjá sjúklingum með langt gengið en staðbundið lifrarfrumukrabbamein, lifrarfrumukrabbamein með meinvörpum og/eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð. Alls var 501 sjúklingi slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort atezolizumab (1.200 mg) og 15 mg/kg líkamsþyngdar af bevacizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti eða 400 mg af sorafenibi til inntöku tvisvar á dag. Slembiröðun var lagskipt eftir heimshlutum, íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar, upphafsgildi alfa-fetópróteins (AFP) og ECOG færnistuðli. Sjúklingar í báðum meðferðarhópum fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Sjúklingar gátu hætt að fá annaðhvort atezolizumab eða bevacizumab (t.d. vegna aukaverkana) og haldið áfram með einlyfjameðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni eða eitúráhrif af því lyfi sem þeir fengu urðu óásættanleg.

Inn í rannsóknina voru teknir fullorðnir einstaklingar í Child-Pugh flokki A, með ECOG færnistuðul 0/1, með sjúkdóm sem ekki hentaði fyrir skurðaðgerð og/eða staðbundna meðferð eða ekki svaraði slíkri meðferð og sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð. Blæðing (þ.m.t. banvæn tilvik) er þekkt aukaverkun af bevacizumabi og blæðing í efri hluta meltingarvegna er algengur og lífshættulegur fylgikvilli hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein. Því þurfti að meta sjúklinga með tilliti til æðahnúta á síðustu 6 mánuðum áður en meðferð hófst og voru þeir útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir höfðu fengið blæðandi æðahnúta á síðustu 6 mánuðum áður en meðferð hófst, eða voru með ómeðhöndlaða eða ófullnægjandi meðhöndlaða æðahnúta með blæðingum eða mikilli blæðingarhættu. Sjúklingar með virka lifrabólgu B þurftu að hafa náð HBV DNA gildi <500 a.e./ml innan 28 daga áður en rannsóknarmeðferð hófst og gangast undir venjubundna meðferð gegn lifrabólgu B í a.m.k. 14 daga áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni og allan tímann meðan á rannsókninni stóð.

Sjúklingar voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með miðlungi alvarlega eða alvarlega vökvasöfnun í kviðarholi (ascites), sögu um lifrarheilakvilla, þekkt trefjalagskrabbamein í lifur (fibrolamellar HCC); sarkmeinslíkt lifrarfrumukrabbamein, blöndu gallgangakrabbameins og lifrarfrumukrabbameins; virka sýkingu bæði lifrabólgu B og lifrabólgu C; sögu um sjálfsnæmissjúkdóma, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun eða voru með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða háð meðferð með barksterum. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 54 vikunnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar voru með svipuðum hætti við upphaf rannsóknarinnar í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 65 ár (á bilinu 26 til 88 ára) og 83% voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var asiískur (57%) eða af hvítum kynstofni (35%). 40% voru frá Asíu (að Japan frátöldu), en 60% voru frá öðrum heimshlutum. U.þ.b. 75% sjúklinga voru með íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar og 37% voru með gildi AFP $\geq$ 400 ng/ml við upphaf rannsóknarinnar. ECOG færnistuðull var 0 (62%) eða 1 (38%) við upphaf rannsóknarinnar. Helstu áhættuþættir fyrir myndun lifrarfrumukrabbameins voru sýking af lifrabólgu B veiru hjá 48% sjúklinga, sýking af lifrabólgu C veiru hjá 22% sjúklinga og sjúkdómar aðrir en veirusjúkdómar hjá 31% sjúklinga. Lifrarfrumukrabbamein var flokkað sem BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stig C hjá 82% sjúklinga, stig B hjá 16% sjúklinga og stig A hjá 3% sjúklinga.

Sameiginlegar aðalmælibleytur fyrir verkun voru heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum. Þegar frumgreining var framkvæmd var miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 8,6 mánuðir. Gögnin sýndu tölfræðilega marktæka lengingu heildarlifunar og lifunar án versnunar sjúkdóms af meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi, borið saman við meðferð með sorafenibi, að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum. Tölfræðilega marktæk bæting sást einnig á staðfestu hlutlægu svörunarhlutfalli að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum og aðlöguðu RECIST mati fyrir sjúklinga

með lifrarfrumukrabbamein (HCC modified RECIST (mRECIST)). Lykilniðurstöður frumgreiningar varðandi verkun eru teknar saman í töflu 21.

Uppfærð lýsandi greining á verkun var gerð þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 15,6 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 19,2 mánuðir (95% öryggismörk: 17,0; 23,7) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 13,4 mánuðir (95% öryggismörk: 11,4; 16,9) í hópnum sem fékk sorafenib og var áhættuhlutfallið 0,66 (95% öryggismörk: 0,52; 0,85). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 6,9 mánuðir (95% öryggismörk: 5,8; 8,6) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 4,3 mánuðir (95% öryggismörk: 4,0; 5,6) í hópnum sem fékk sorafenib og var áhættuhlutfallið 0,65 (95% öryggismörk: 0,53; 0,81).

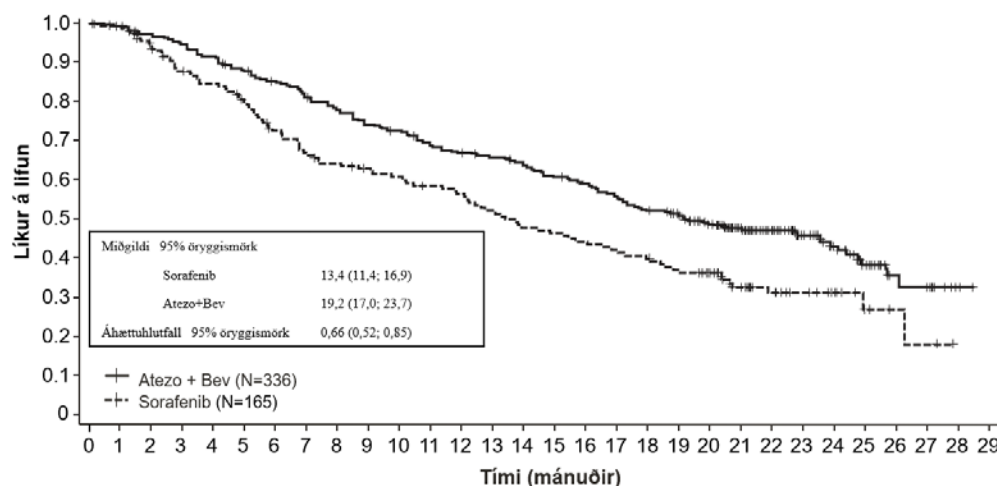
Hlutfægt svörunarhlutfall samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 29,8% (95% öryggismörk: 24,8; 35,0) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 11,3% (95% öryggismörk: 6,9; 17,3) í hópnum sem fékk sorafenib. Miðgildi lengdar svörunar hjá sjúklingum með staðfesta svörun samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 18,1 mánuðir (95% öryggismörk: 14,6; NE) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 14,9 mánuðir (95% öryggismörk: 4,9; 17,0) í hópnum sem fékk sorafenib.

Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (uppfærð greining) er á mynd 21 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (frumgreining) er á mynd 22.

Tafla 21: Samantekt á verkun (IMbrave150 frumgreining)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab +Bevacizumab	Sorafenib
Heildarlifun	n=336	n=165
Fjöldi dauðsfalla (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Miðgildi tíma fram að dauðsfalli (mánuðir)	NE	13,2
95% öryggismörk	(NE; NE)	(10,4; NE)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-gildi ¹	0,0006	
6 mánaða heildarlifun (%)	84,8%	72,3%
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=336	n=165
Fjöldi tilvika versnunar sjúkdóms (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,8	4,3
95% öryggismörk	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-gildi ¹	<0,0001	
6 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	54,5%	37,2%
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=326	n=159
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% öryggismörk	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-gildi ²	<0,0001	
Fjöldi með algera svörun (%)	18 (5,5%)	0
Fjöldi með hlutasvörun (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
Lengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=89	n=19
Miðgildi í mánuðum	NE	6,3
95% öryggismörk	(NE; NE)	(4,7; NE)
Bil (mánuðir)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, HCC mRECIST	n=325	n=158
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% öryggismörk	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-gildi ²	<0,0001	
Fjöldi með algera svörun (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
Lengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar, HCC mRECIST	n=108	n=21
Miðgildi í mánuðum	NE	6,3
95% öryggismörk	(NE; NE)	(4,9; NE)
Bil (mánuðir)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
[‡] Lagskipt eftir heimshlutum (Asía að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) 1. Samkvæmt tvíhliða lagskiptu log-rank prófi 2. Töluleg p-gildi samkvæmt tvíhliða Cochran-Mantel-Haenszel prófi + Aðlagð (censored) gildi RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Aðlagð RECIST mat fyrir sjúklinga með lifrarfrumkrabbamein; NE=Ekki unnt að meta		

Mynd 21: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun hjá meðferðarþýðinu (ITT) (IMbrave150 uppfærð greining)

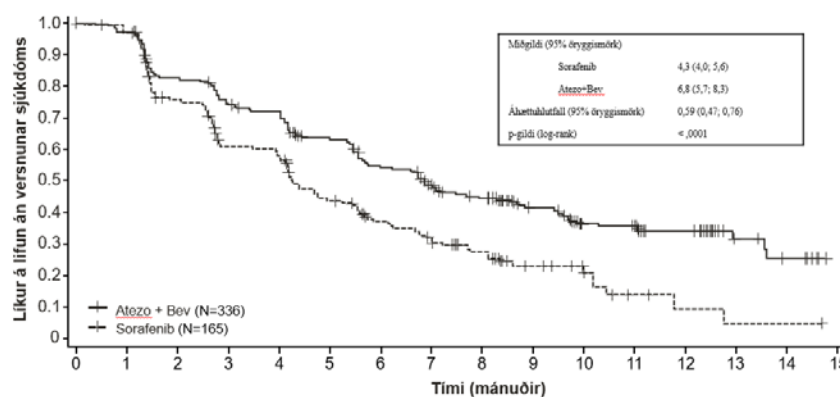


Fjöldi sjúklinga í hættu

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

Áhættuhlutfall er fengið með lagskiptri greiningu. Lagskipting var meðal annars eftir heimshluta (Asia að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar og/eða dreifingu utan lífrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) við skimun.

Mynd 22: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá meðferðarþýðinu (ITT) að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum (IMbrave150 frumgreining)



Fjöldi sjúklinga í hættu

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

Áhættuhlutfall og p-gildi eru fengin með lagskiptri greiningu. Lagskipting var eftir heimshluta (Asia að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar og/eða dreifingu utan lífrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) við skimun.

Verkun hjá öldruðum

Enginn heildarmunur sást á verkun milli sjúklinga ≥65 ára og yngri sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi. Í IMpower150 rannsókninni tengdist aldur ≥65 ára minnkaðri verkun atezolizumabs hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt karbóplatíni og paclitaxeli.

Gögn um sjúklinga ≥75 ára úr IMpower150, IMpower133 og IMpower110 rannsóknunum eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Börn

Opín, fjölsetra rannsókn á fyrri stigum klínískrar þróunar (early phase) var framkvæmd hjá börnum (<18 ára, n=69) og ungum fullorðnum einstaklingum (18-30 ára, n=18) með endurkomin eða versnandi föst æxli, eða eitilfrumuæxli, ýmist af Hodgkins-gerð eða ekki, til að leggja mat á öryggi og lyfjahvörf atezolizumabs. Sjúklingar fengu meðferð með 15 mg/kg líkamsþyngdar af atezolizumabi í bláæð á 3 vikna fresti (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir atezolizumabi jókst skammtaháð á skammtabilinu 1 mg/kg líkamsþyngdar til 20 mg/kg líkamsþyngdar, en fastur 1.200 mg skammtur sem gefinn var á 3 vikna fresti er á því bili. Þýðisgreining á gögnum frá 472 sjúklingum lýsti lyfjahvörfum atezolizumabs á skammtabilinu: 1 til 20 mg/kg líkamsþyngdar með línulegu tveggja hólfa dreifingarlíkani með fyrstu gráðu brotthvarfi. Lyfjahvörf atezolizumabs sem gefið er í bláæð í 840 mg skömmtum á 2 vikna fresti, í 1.200 mg skömmtum á 3 vikna fresti og í 1.680 mg skömmtum á 4 vikna fresti eru eins; búist er við að sambærileg heildarútsetning náist með þessum þremur skömmtunaráætlunum. Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að jafnvægi sé náð eftir 6 til 9 vikur með endurteknum skömmtum. Altæk uppsöfnun (systemic accumulation) flatarmáls undir þéttniferli var 1,91-föld, altæk uppsöfnun hámarksþéttni var 1,46-föld og altæk uppsöfnun lágmarksþéttni var 2,75-föld.

Frásög

Atezolizumab er gefið með innrennsli í bláæð.

Dreifing

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að hjá dæmigerðum sjúklingi sé dreifingarrúmmál miðjuhólfs (central compartment volume of distribution) 3,28 l og að rúmmál við jafnvægi sé 6,91 l.

Umbrot

Umbrot atezolizumabs hefur ekki verið rannsakað sérstaklega. Brotthvarf mótefna verður yfirleitt með niðurbroti.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að úthreinsun atezolizumabs sé 0,200 l/dag og dæmigerður endanlegur helmingunartími sé 27 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og greiningu á útsetningu og svörun hafa aldur (21-89 ára), heimshluti, kynþáttur, skerðing nýrnastarfsemi, væg skerðing lifrarástarfsemi, umfang tjáningar PD-L1 eða ECOG-færnistuðull engin áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs. Líkamsþyngd, kyn, tilvist mótefna gegn atezolizumabi (ADA), albúmíngildi og æxlisbyrði hafa tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs, en þau skipta ekki máli klínískt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Aldraðir

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa öldruðum sjúklingum. Áhrif aldurs á lyfjahvörf atezolizumabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Aldur reyndist ekki vera marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf atezolizumabs hjá sjúklingum á aldursbilinu 21-89 ára (n=472), miðgildi aldurs var 62 ár. Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum atezolizumabs milli sjúklinga <65 ára (n=274), sjúklinga á aldrinum 65–75 ára (n=152) og sjúklinga >75 ára (n=46) (sjá kafla 4.2).

Börn

Niðurstöður varðandi lyfjahlvörf úr einni opinni, fjölsetra rannsókn á fyrri stigum klínískrar þróunar (early phase), sem framkvæmd var hjá börnum (<18 ára, n=69) og ungum fullorðnum einstaklingum (18-30 ára, n=18), sýndu að úthreinsun og dreifingarrúmmál atezolizumabs voru sambærileg milli barna sem fengu 15 mg/kg líkamsþyngdar og ungra fullorðinna einstaklinga sem fengu 1.200 mg af atezolizumabi á 3 vikna fresti, þegar leiðrétt hafði verið fyrir líkamsþyngd, og var tilhneiging til minni útsetningar með minnkandi líkamsþyngd hjá börnum. Þessi munur tengdist ekki minnkun á þéttni atezolizumabs niður fyrir lækningalega markþéttni. Gögn um börn <2 ára eru takmörkuð og því er ekki hægt að draga af þeim öruggar ályktanir.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs milli sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksíunarhraði [eGFR] 60 til 89 ml/mín/1,73 m²; n=208) eða sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 59 ml/mín/1,73 m²; n=116) og sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín/1,73 m²; n=140). Eingöngu fáir sjúklingar voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín/1,73 m²; n=8) (sjá kafla 4.2). Áhrif alvarlegrar skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

Skert lifrastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (gallrauði ≤ efri mörk eðlilegra gilda og ASAT > efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði >1,0 til 1,5 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) eða sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi (gallrauði >1,5 til 3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) borið saman við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi (gallrauði ≤ efri mörk eðlilegra gilda og ASAT ≤ efri mörk eðlilegra gilda). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi (gallrauði >3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er). Skerðing á lifrastarfsemi var skilgreind samkvæmt viðmiðum vinnuhóps Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um skerta starfsemi líffæra fyrir vanstarfsemi lifrar (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) criteria of hepatic dysfunction) (sjá kafla 4.2). Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi (gallrauði >3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) á lyfjahlvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum atezolizumabs.

Stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum atezolizumabs. Ekki er þó búist við að einstofna mótefni breyti DNA eða litningum.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á frjósemi; mat á æxlunarfærum karlkyns og kvenkyns cynomolgus apa var þó hluti af rannsókn á langvinnum eituráhrifum. Vikuleg gjöf atezolizumabs hjá kvenkyns öpum við áætlað AUC sem var u.þ.b. 6 sinnum AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta olli óreglulegum tíðahring og skorti á nýjum gulbúum í eggjastokkum, og voru þau áhrif afturkræf. Engin áhrif sáust á karlkyns æxlunarfæri.

Vanskapandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á æxlun eða vansköpun hjá dýrum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðkerfisins getur leitt til ónæmismiðlaðrar höfnunar fósturs, sem leiðir til fósturdauða. Gjöf atezolizumabs getur haft skaðleg áhrif á fóstur, þ.m.t. valdið dauða fósturvísa og fóstura.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
Hrein ediksýra
Súkrósi
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 24 klukkustundir við $\leq 30^{\circ}\text{C}$ og í allt að 30 daga við 2°C til 8°C eftir að lyfið er blandað.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), nema þynning hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með tappa úr bútýlgúmmíi og álhettu með gráu eða bláu plastloki sem hægt er að smella af, sem inniheldur 14 ml eða 20 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Pakkning með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tecentriq inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni og á heilbrigðisstarfsmaður að blanda lyfið að viðhafðri smitgát til að tryggja að blandaðar lausnir séu sæfðar. Nota á sæfða nál og sprautu til að blanda Tecentriq.

Blöndun, meðhöndlun og geymsla að viðhafðri smitgát

Tryggja þarf að smitgát sé viðhöfð þegar innrennslislausnin er blönduð. Blöndun á að:

- framkvæma af þjálfuðu starfsfólki, við smitgátaraðstæður, samkvæmt reglum um góða starfshætti, einkum með tilliti til smitgátar við blöndun lyfja til gjafar í bláæð.
- framkvæma í sóttvarnarskáp (laminar flow hood) eða öryggisskáp (biological safety cabinet) og gera hefðbundnar varúðarráðstafanir vegna öruggrar meðhöndlunar lyfja til gjafar í bláæð.
- fylgja eftir með geymslu blandaðra innrennslislausna í bláæð við viðeigandi aðstæður til að tryggja að þær haldist sæfðar.

Má ekki hrista.

Þynningarleiðbeiningar

Fyrir ráðlagðan 840 mg skammt: Draga á upp 14 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Fyrir ráðlagðan 1.200 mg skammt: Draga á upp 20 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Fyrir ráðlagðan 1.680 mg skammt: Draga á upp 28 ml af Tecentriq þykkni úr tveimur 840 mg hettuglösum af Tecentriq og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Eftir þynningu á endanleg þéttni þynntrar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml.

Hvolfa á pokanum varlega til að blanda lausnina án þess að hún freyði. Gefa á innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð (sjá kafla 6.3).

Skoða á lyf til gjafar í æð fyrir notkun, með tilliti til agna eða mislitunar. Ekki á að nota lausnina ef vart verður við agnir eða mislitun.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq og innrennslispoka með yfirborð úr PVC, PO, PE eða PP. Ekki hefur heldur sést neinn ósamrýmanleiki milli lyfsins og síuhimnu úr pólýetersúlfóni eða pólýsúlfóni eða innrennslisbúnaðar og annarra hjálpartækja fyrir innrennsli úr PVC, PE, pólýbútadíeni eða pólýeterúretani. Notkun síu á innrennslisslöngunni er valkvæð.

Ekki má gefa önnur lyf samtímis um sömu innrennslisslöngu.

Förgun

Lágmarka á losun Tecentriq í umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Tecentriq 1.875 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 15 ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 1.875 mg af atezolizumabi.

Hver ml af lausn inniheldur 125 mg af atezolizumabi.

Atezolizumab er mannert einstofna IgG1 mótefni gegn PD-L1 (programmed death-ligand 1), með breyttum Fc-hluta, sem framleitt er með erfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (Chinese hamster ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða lítillega gulleitur vökvi. Lausnin er með pH 5,5 – 6,1 og osmólþéttni 359 – 459 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þvagfæraþekjukrabbamein

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við þvagfæraþekjukrabbameini sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem:

- hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd eða
- eru ekki taldir geta fengið cisplatín og eru með æxli sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein án meinvarpa, sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til viðbótarmeðferðar eftir algert brottnám æxlis og meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, en eru með æxli sem tjá PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en eru hvorki með stökkbreytingu í EGFR né umröðun í ALK (sjá viðmið fyrir val sjúklinga í kafla 5.1).

Langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna (non-squamous) og er með meinvörpum. Hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK, á eingöngu að nota Tecentriq ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni eftir að viðeigandi marksækin meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Tecentriq ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna (non-

squamous) og er með meinvörpum, sem ekki er með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK (sjá kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við lungnakrabbameini með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð, en eru með æxli sem tjá PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna eða á $\geq 10\%$ ónæmisfrumna ífarandi æxlis en eru hvorki með stökkbreytingu í EGFR né umröðun í ALK (sjá kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir í meðferð með platínusamböndum (sjá upplýsingar um valviðmið í kafla 5.1).

Tecentriq sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum. Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með stökkbreytingum í EGFR eða umröðunum í ALK, ættu einnig að hafa fengið marksæknar meðferðir áður en þeir fá Tecentriq (sjá kafla 5.1).

Lungnakrabbamein af smáfrumugerð

Tecentriq, ásamt karbóplatíni og etopósíði, er ætlað til fyrstavalsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (sjá kafla 5.1).

Þríeikvætt brjóstakrabbamein

Tecentriq ásamt nab-paclitaxeli er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt þríeikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, þar sem æxlið tjáir PD-L1 í $\geq 1\%$ frumna og sjúklingurinn hefur ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Lifrarfrumukrabbamein

Tecentriq, ásamt bevacizumabi, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki hafa áður fengið altæka meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Tecentriq á að hefja af og vera undir eftirliti lækna með reynslu af meðferð við krabbameini.

Sjúklingar sem fá atezolizumab í bláæð geta skipt yfir í að fá Tecentriq stungulyf, lausn, eða öfugt.

PD-L1 próf hjá sjúklingum með þvagfærabekjukrabbamein, þríeikvætt brjóstakrabbamein eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Tecentriq einlyfjameðferð

Ef það er tekið fram í ábendingunni á val sjúklinga til meðferðar með Tecentriq á grundvelli tjáningar æxlisins á PD-L1 að vera staðfest með gilduðu prófi (sjá kafla 4.1 og 5.1).

Tecentriq í samsettri meðferð

Velja á sjúklinga með áður ómeðhöndlað þríeikvætt brjóstakrabbamein til meðferðar á grundvelli tjáningar æxlisins á PD-L1, sem staðfest er með gilduðu prófi (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Tecentriq stungulyfi er 1.875 mg á þriggja vikna fresti, eins og kemur fram í töflu 1.

Kynnið ykkur einnig ítarlegar upplýsingar um lyf sem gefin eru samhliða þegar Tecentriq er gefið í samsettri meðferð (sjá einnig kafla 5.1).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar af Tecentriq til gjafar undir húð

Ábending	Ráðlagðir skammtar og skömmtunaráætlun	Meðferðarlengd
Einlyfjameðferð með Tecentriq		
Fyrstavalsmeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini	1.875 mg á 3 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð		
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð og ekki er gjaldgengt til meðferðar með platínusamböndum		
Meðferð við lungnakrabbameini án meinvarpa sem ekki er af smáfrumugerð	1.875 mg á 3 vikna fresti	Í 1 ár, nema sjúkdómurinn komi upp á ný eða eituráhrif verði óásættanleg. Meðferð lengur en í 1 ár hefur ekki verið rannsökuð.
Annarsvalsmeðferð við þvagfæraþekjukrabbameini	1.875 mg á 3 vikna fresti	Þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur eða eituráhrif verða óviðráðanleg
Annarsvalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð		
Tecentriq í samsettri meðferð		
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna ásamt bevacizúmabi, paclitaxeli og karbóplatíni	Inngangs- og viðhaldsfasi: 1.875 mg á 3 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar eða sex meðferðarlotur): Bevacizúmab, paclitaxel og síðan karbóplatín eru gefin á þriggja vikna fresti. Viðhaldsfasi (án krabbameinslyfja): Bevacizúmab á 3 vikna fresti	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.

Ábending	Ráðlagðir skammtar og skömmtnaráætlun	Meðferðarlengd
Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni	Inngangsfasi og viðhaldsfasi: 1.875 mg á 3 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar eða sex meðferðarlotur): Nab-paclitaxel og karbóplatín eru gefin á degi 1; auk þess er nab-paclitaxel gefið á dögum 8 og 15 í hverri 3 vikna meðferðarlotu.	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.
Fyrstavalsmeðferð við útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð ásamt karbóplatíni og etopósíði	Inngangsfasi og viðhaldsfasi: 1.875 mg á 3 vikna fresti Gefa á Tecentriq fyrst ef lyfin eru gefin sama dag. Inngangsfasi fyrir lyf sem gefin eru samhliða (fjórar meðferðarlotur): Gefa á karbóplatín og síðan etopósíð á degi 1; etopósíð er einnig gefið á dögum 2 og 3 í hverri 3 vikna meðferðarlotu.	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg. Ódæmigerð viðbrögð (þ.e. upphafleg versnun sjúkdóms en síðan minnkun æxlis) hafa sést við áframhaldandi meðferð með Tecentriq eftir að sjúkdómur hefur versnað. Íhuga má að halda meðferð áfram eftir að sjúkdómurinn tekur að versna, samkvæmt ákvörðun læknisins.
Fyrstavalsmeðferð við óskurðtæku þríneikvæðu brjóstakrabbameini, staðbundnu og langt gengnu eða með meinvörpum, ásamt nab-paclitaxeli	1.875 mg á 3 vikna fresti Gefa á Tecentriq á undan nab-paclitaxeli ef lyfin eru gefin sama dag. Gefa á nab-paclitaxel í skömmtum sem nema 100 mg/m ² á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu	Þar til sjúkdómur versnar eða eituráhrif verða óviðráðanleg
Meðferð við langt gengnu eða óskurðtæku lifrarfrumukrabbameini, ásamt bevacizúmabi	1.875 mg á 3 vikna fresti Gefa á Tecentriq á undan bevacizúmabi ef lyfin eru gefin sama dag. Bevacizúmab er gefið í skömmtum sem nema 15 mg/kg líkamsþyngdar á 3 vikna fresti.	Þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur eða eituráhrif verða óviðráðanleg.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef skammtur af Tecentriq er ekki gefinn þegar það er fyrirhugað á að gefa hann eins fljótt og unnt er. Breyta á áætlun um lyfjagjöf til að halda réttu millibili milli skammta.

Skammtabreytingar meðan á meðferð stendur

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af Tecentriq.

Skömmtum frestað eða meðferð hætt (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8)

Tafla 2: Ráðleggingar um breytingar á skömmtum af Tecentriq

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Lungnabólga	2. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga hjá sjúklingum sem ekki eru með lifrarfrumukrabbamein	2. stigs: (ALAT eða ASAT > 3 til $5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $> 1,5$ til $3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	3. eða 4. stigs: (ALAT eða ASAT $> 5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $> 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Lifrabólga hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein	Ef ASAT/ALAT eru innan eðlilegra marka í upphafi og aukast í $> 3 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða Ef ASAT/ALAT eru $> 1 \times$ til $\leq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í $> 5 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða Ef ASAT/ALAT eru $> 3 \times$ til $\leq 5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í $> 8 \times$ til $\leq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
	Ef ASAT/ALAT aukast í >10 x efri mörk eðlilegra gilda <i>eða</i> heildargallrauði eykst í >3 x efri mörk eðlilegra gilda	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Ristilbólga	2. eða 3. stigs niðurgangur (aukning um ≥ 4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) <i>eða</i> ristilbólga með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs niðurgangur eða ristilbólga (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vanstarfsemi eða ofstarfsemi skjaldkirtils	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq <u>Vanstarfsemi skjaldkirtils:</u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með uppbótarmeðferð með skjaldkirtilhormóni og þéttni TSH fer minnkandi <u>Ofstarfsemi skjaldkirtils:</u> Halda má meðferð áfram þegar náðst hefur stjórn á einkennum með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi
Vanstarfsemi nýrnahefna	með einkennum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
Heiladingulsbólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna, dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð
	4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Sykursýki af tegund 1	3. eða 4. stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur > 250 mg/dl eða 13,9 mmól/l)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar stjórn hefur náðst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni
Útbrot/alvarlegar aukaverkanir á húð	3. stigs eða grunur um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos ¹	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar einkenni batna þannig að þau verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos ¹	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vöðvaslensheilkenni /vöðvaslensfár, Guillain-Barré heilkenni, heilahimnubólga/heilabólga og andlitslömum	1. eða 2. stigs andlitslömum	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram ef ástandið batnar að fullu. Ef ástandið batnar ekki að fullu meðan hlé er gert á notkun Tecentriq á að hætta notkun Tecentriq fyrir fullt og allt.
	Öll stig vöðvaslensheilkennis /vöðvaslensfárs, Guillain-Barré heilkennis og heilahimnubólgu/heilabólgu eða 3. eða 4. stigs andlitslömum	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Mænubólga	2., 3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Brisbólga	3. eða 4. stigs aukning á amýlasa eða lípasa í sermi (> 2 x efri mörk eðlilegra gilda) eða 2. eða 3. stigs brisbólga	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð með Tecentriq áfram þegar þétni amýlasa og lípasa í sermi batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin brisbólga af öllum stigum	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Hjartavöðvabólga	2. stigs eða alvarlegri	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Nýrnabólga	2. stigs: (kreatíníngildi >1,5 til 3,0 x upphafsgildi eða >1,5 til 3,0 x efri mörk eðlilegra gilda)	Hlé gert á notkun Tecentriq Halda má meðferð áfram þegar ástandið batnar þannig að það verði 0. eða 1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag

Ónæmismiðluð aukaverkun	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
	3. eða 4. stigs: (kreatíníngildi >3,0 x upphafsgildi eða >3,0 x efri mörk eðlilegra gilda)	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Vöðvabólga	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun Tecentriq
	4. stigs eða endurkomin 3. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Gollurshússkvillar	1. stigs gollurshússbólga	Hlé gert á notkun Tecentriq ²
	2. stigs eða alvarlegri	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)	Grunur um eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti ¹	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir	2. eða 3. stigs	Hlé gert á notkun þar til aukaverkanir batna þannig að þær verði 0.-1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag
	4. stigs eða endurkomin 3. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt (nema við innkirtlakvilla sem haldið er í skefjum með uppbótarhormónameðferð)
Aðrar aukaverkanir	Alvarleiki	Breytingar á meðferð
Innrennslistengd viðbrögð	1. eða 2. stigs	Draga á úr inndælingarhraða eða gera hlé á inndælingu. Halda má meðferð áfram þegar viðbrögðin hafa gengið til baka
	3. eða 4. stigs	Notkun Tecentriq hætt fyrir fullt og allt

ALAT = alanín amínótransferasi; ASAT = aspartat amínótransferasi.

Athugið: Stiga á eituráhrif samkvæmt gildandi útgáfu af viðmiðum Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (NCI-CTCAE).

¹ Óháð alvarleika

² Leggja á ítarlegt mat á hjartastarfsemi til að ákvarða orsök og veita viðeigandi meðferð

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tecentriq hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um gjöf atezolizumabs í bláæð eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum af Tecentriq handa sjúklingum ≥65 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Sjúklingar af asískum uppruna

Vegna aukinna eituráhrifa á blóðmynd sem sáust hjá sjúklingum af asískum uppruna í IMpower150 rannsókninni er ráðlagt að upphafsskammtur af paclitaxel hjá þessum sjúklingum sé 175 mg/m² á þriggja vikna fresti.

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun Tecentriq hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistuðull ≥ 2

Sjúklingar með ECOG færnistuðul ≥ 2 voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á meðferð við þríneikvæðu brjóstakrabbameini, meðferð við útbreiddu lungnakrabbameini af smáfrumugerð, meðferð við þvagfæraþekjukrabbameini eftir meðferð með öðrum krabbameinslyfjum og meðferð við lifrarfrumukrabbameini (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lyfjagjöf

Mikilvægt er að athuga merkimiða lyfsins til að tryggja að sjúklingnum sé gefið rétt lyfjaform (til gjafar í bláæð eða til gjafar undir húð), samkvæmt ávísun.

Tecentriq stungulyf er ekki ætlað til gjafar í bláæð og á eingöngu að gefa það með inndælingu undir húð.

Fyrir gjöf á að taka Tecentriq stungulyf úr kæli og leyfa lausninni að ná herbergishita. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um notkun og meðhöndlun Tecentriq stungulyfs fyrir gjöf.

Gefa á 15 ml af Tecentriq stungulyfi undir húð á læri á u.þ.b. 7 mínútum. Mælt er með notkun búnaðar til inndælingar undir húð (t.d. vængjanál/fiðrildanál). EKKI á að gefa sjúklingnum rúmmálið sem verður eftir í slöngunum.

Gefa á inndælingar til skiptis í vinstra og hægri læri. Gefa á nýja inndælingu a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustað og aldrei á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð. Meðan á meðferð með Tecentriq stungulyfi stendur á helst að gefa önnur lyf sem gefin eru undir húð á öðrum stungustöðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Flestar ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem fram komu við meðferð með atezolizumabi gengu til baka þegar hlé var gert á gjöf atezolizumabs og meðferð með barksterum og/eða stuðningsmeðferð hafin. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffæraakerfi hafa komið fram. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir af atezolizumabi geta komið fram eftir að síðasti skammtur af atezolizumabi hefur verið gefinn.

Ef grunur leikur á um ónæmismiðlaðar aukaverkanir á að leggja vandlegt mat á ástandið til að sannreyna orsökina eða útiloka aðrar orsakir. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum, eftir því hve alvarlegar aukaverkanirnar eru. Þegar ástandið hefur batnað þannig að það sé orðið ≤ 1 . stigs á að minnka skammta barkstera smám saman á ≥ 1 mánuði. Samkvæmt takmörkuðum gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum þar sem ekki náðist stjórn á ónæmismiðluðum aukaverkunum með altækri meðferð með barksterum gæti þurft að íhuga meðferð með öðrum altækum ónæmisbælandi lyfjum.

Hætta þarf meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt við endurkomnar 3. stigs ónæmismiðlaðar aukaverkanir og 4. stigs ónæmismiðlaðar aukaverkanir, nema við innkirtlakvilla sem meðhöndlaðir eru með hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Gögn úr áhorfsrannsóknum benda til þess að hjá sjúklingum sem fyrir eru með sjálfsnæmissjúkdóm sé hætta á ónæmismiðluðum aukaverkunum aukin eftir meðferð með varðstöðvahemlum (immune checkpoint inhibitor), borið saman við hattu hjá sjúklingum sem ekki voru með sjálfsnæmissjúkdóm fyrir. Auk þess var algengt að köst undirliggjandi sjálfsnæmissjúkdóms kæmu fram, en meirihluti þeirra var vægur og viðráðanlegur.

Ónæmismiðluð lungnabólga

Tilvik lungnabólgu, þ.m.t. banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lungnabólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmismiðlaða lungnabólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs lungnabólgu og hefja meðferð með 1-2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs lungnabólgu.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Tilvik lifrabólgu, sem sum hafa verið banvæn, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lifrabólgu.

Mæla á aspartat amínótransferasa (ASAT), alanín amínótransferasa (ALAT) og gallrauða áður en meðferð með atezolizumabi hefst, reglulega meðan á henni stendur og eftir því sem tilefni er til samkvæmt klínísku mati.

Hjá sjúklingum sem ekki eru með lifrarfrumukrabbamein á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi ef 2. stigs tilvik (ALAT eða ASAT >3 til $5 \times$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði $>1,5$ til $3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda) er viðvarandi í meira en 5 til 7 daga og hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildu lyfi. Ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði.

Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs tilvik (ALAT eða ASAT >5,0 x efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði í blóði >3 x efri mörk eðlilegra gilda).

Hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi ef ALAT eða ASAT eru innan eðlilegra marka í upphafi og aukast í >3 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda, eða eru >1 x til ≤3 x efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í >5 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda eða eru >3 x til ≤5 x efri mörk eðlilegra gilda í upphafi og aukast í >8 x til ≤10 x efri mörk eðlilegra gilda, og þetta ástand er viðvarandi í meira en 5 til 7 daga, og hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildu lyfi. Ef ástandið batnar þannig að það verði ≤1. stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥1 mánuði.

Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef ALAT eða ASAT aukast í >10 x efri mörk eðlilegra gilda eða heildargallrauði eykst í >3 x efri mörk eðlilegra gilda.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Tilvik niðurgangs eða ristilbólgu hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna ristilbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. eða 3. stigs niðurgang (aukning um ≥4 hægðir/dag umfram upphafsgildi) eða ristilbólgu (með einkennum). Ef um er að ræða 2. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess ef einkenni eru viðvarandi eða koma aftur. Ef um er að ræða 3. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar af metýlprednisólóni eða jafngildi þess á dag). Þegar einkenni batna á að hefja meðferð með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤1. stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥1 mánuði. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤1. stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu (lífshættulegt; þörf fyrir bráðainngrip). Taka á tillit til hugsanlegs rofs á meltingarvegi sem getur fylgt ristilbólgu.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna, heiladingulsbólga og sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki, hafa sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna innkirtlakvilla. Mæla á starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð með atezolizumabi hefst og reglulega meðan á henni stendur. Íhuga á viðeigandi meðferð handa sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa við upphaf meðferðar.

Einkennalausir sjúklingar með óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa mega fá atezolizumab. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils með einkennum á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni eftir þörfum. Ef um er að ræða vanstarfsemi skjaldkirtils án einkenna er hægt að meðhöndla hana með uppbótarmeðferð án barkstera. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ofstarfsemi skjaldkirtils með einkennum og hefja meðferð með lyfi sem dregur úr starfsemi skjaldkirtils eftir þörfum. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar náðst hefur stjórn á einkennum og skjaldkirtilsstarfsemi fer batnandi.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða vanstarfsemi nýrnahefna með einkennum og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur).

Við 2. eða 3. stigs heiladingulsbólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess), ásamt hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr skömmtun barkstera á ≥ 1 mánuði. Hefja má meðferð á ný ef ástandið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag og sjúklingurinn er stöðugur á uppbótarmeðferð (ef þörf krefur). Við 4. stigs heiladingulsbólgu á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt.

Hefja á meðferð með insúlíni við sykursýki af tegund 1. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs blóðsykurhækkun (fastandi blóðsykur >250 mg/dl eða 13,9 mmól/l). Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef stjórn næst á efnaskiptum með uppbótarmeðferð með insúlíni.

Ónæmismiðluð heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnubólga/heilabólga hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna heilahimnubólgu eða heilabólgu.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða heilahimnubólgu eða heilabólgu af öllum alvarleikastigum. Hefja á meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að breyta meðferðinni í 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Ónæmismiðlaðir taugakvillar

Vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni, sem geta verið lífshættuleg, og andlitslömum (facial paresis) hafa sést hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna kvilla í hreyfi- eða skyntaugum.

Mænubólga hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna sem geta bent til mænubólgu.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár eða Guillain-Barré heilkenni af öllum alvarleikastigum. Íhuga á að hefja meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 1. eða 2. stigs andlitslömum og íhuga altæka meðferð með barksterum (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar á dag af prednisóni eða jafngildi þess). Eingöngu má hefja meðferð á ný ef ástandið batnar að fullu. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs andlitslömum eða einhvern annan taugakvilla sem ekki batnar að fullu meðan hlé er gert á meðferð með atezolizumabi.

Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 2., 3. eða 4. stigs mænubólgu.

Ónæmismiðluð brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. aukning á sermisgildum amýlasa og lípasa, hefur sést í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna sem benda til bráðrar brisbólgu.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða ≥ 3 . stigs aukningu á amýlasa eða lípasa í sermi ($> 2 \times$ efri mörk eðlilegra gilda), eða 2. eða 3. stigs brisbólgu, og hefja meðferð með barksterum í bláæð (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af metýlprednisólóni eða jafngildi þess). Þegar einkenni batna á að fylgja meðferðinni eftir með 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný þegar semisgildi amýlasa og lípasa batnar þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna, eða einkenni brisbólgu eru horfin og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs brisbólgu eða endurkomna brisbólgu af öllum alvarleikastigum.

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga, þ.m.t. banvæn tilvik, hefur sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna hjartavöðvabólgu. Hjartavöðvabólga getur einnig verið klínísk birtingarmynd vöðvabólgu og á að meðhöndla hana samkvæmt því.

Meta á sjúklinga með einkenni sem tengjast hjarta eða hjarta og lungum með tilliti til hugsanlegrar hjartavöðvabólgu, til að tryggja að fljótt verði gripið til viðeigandi ráðstafana. Ef grunur er um hjartavöðvabólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi, hefja tafarlaust altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess og hefja hjartarannsókn með greiningu og uppvinnslu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar greining hjartavöðvabólgu liggur fyrir á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef hjartavöðvabólgan er ≥ 2 . stigs (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Vart hefur orðið við nýrnabólgu í klínískum rannsóknum á atezolizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. stigs nýrnabólgu og hefja altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef tilvikið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 3. eða 4. stigs nýrnabólgu.

Ónæmismiðluð vöðvabólga

Tilvik vöðvabólgu, þ.m.t. banvæn tilvik, hafa sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna vöðvabólgu. Fylgjast á með sjúklingum sem hugsanlega eru með vöðvabólgu, með tilliti til ummerkja hjartavöðvabólgu.

Ef ummerki eða einkenni vöðvabólgu koma fram hjá sjúklingi á að fylgjast náið með honum og vísa honum tafarlaust til sérfræðings, til mats og meðferðar. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 2. eða 3. stigs vöðvabólgu og hefja meðferð með barksterum (1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess). Ef einkenni batna þannig að ástandið verði ≤ 1 . stigs á að draga smám saman úr notkun barkstera eftir því sem klínískt tilefni er til. Hefja má meðferð með atezolizumabi á ný ef tilvikið batnar þannig að það verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni til inntöku eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs vöðvabólgu eða 3. stigs

endurkomna vöðvabólgu, eða ef ekki er unnt að draga úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag innan 12 vikna eftir að kvillinn kom fram.

Ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. tilvik Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepsloss, hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til gruns um alvarlegar aukaverkanir á húð og útiloka á aðrar orsakir. Við grun um alvarlegar aukaverkanir á húð á að vísa sjúklingum til sérfræðings til frekari greiningar og meðferðar.

Viðbrögð fara eftir alvarleika aukaverkunarinnar. Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi ef um er að ræða 3. stigs húðviðbrögð og hefja altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess. Halda má meðferð með atezolizumabi áfram ef einkenni batna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs innan 12 vikna og dregið hefur verið úr notkun barkstera í ≤ 10 mg af prednisóni eða jafngildi þess á dag. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða 4. stigs húðviðbrögð og hefja meðferð með barksterum.

Gera á hlé á meðferð með atezolizumabi hjá sjúklingum þar sem grunur er um Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos. Við staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að nota atezolizumab handa sjúklingum sem hafa fengið alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á húð við fyrri meðferð með öðrum ónæmisörvandi krabbameinslyfjum.

Ónæmismiðlaðir gollurshússkvillar

Gollurshússkvillar, þ.m.t. gollurshússbólga, vökvasöfnun í gollurshúsi og hjartaþröng (cardiac tamponade), sem í sumum tilvikum voru banvænir, hafa sést við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna gollurshússkvilla.

Ef grunur er um 1. stigs gollurshússbólgu á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi og hafa tafarlaust samráð við sérfræðing í hjartasjúkdómum, ásamt þaulskoðun og greiningu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Ef grunur er um ≥ 2 . Stigs gollurshússkvilla á að gera hlé á meðferð með atezolizumabi, hefja tafarlaust altæka meðferð með barksterum í skömmtum sem nema 1 til 2 mg/kg líkamsþyngdar/dag af prednisóni eða jafngildi þess og hafa tafarlaust samráð við sérfræðing í hjartasjúkdómum, ásamt þaulskoðun og greiningu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar greining gollurshússkvilla hefur verið staðfest á að hætta meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt ef um er að ræða ≥ 2 . stigs gollurshússkvilla (sjá kafla 4.2).

Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)

Tilkynnt hefur verið um eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab (sjá kafla 4.8). Hafa á eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti í huga ef einkenni cytókinlosunarheilkennis eru ódæmigerð eða dragast á langinn. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra ummerkja og einkenna eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti. Ef grunur leikur á um eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti á að hætta notkun atezolizumabs fyrir fullt og allt og vísa sjúklingum til sérfræðings til frekari greiningar og meðferðar.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Vegna verkunarháttar atezolizumabs geta aðrar hugsanlega ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fyrir, þar með talið blóðrubólga án sýkingar.

Leggja skal mat á allar aukaverkanir sem grunur er um að séu ónæmismiðlaðar til þess að útiloka aðrar orsakir. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmismiðlaðra aukaverkana

og byggt á alvarleika viðbragðanna, meðhöndla með breytingum á meðferð og barksterum samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

Innrennslistengd viðbrögð

Vart hefur orðið við innrennslistengd viðbrögð við notkun atezolizumabs (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð á að draga úr hraða inndælingar eða gera hlé á henni. Hætta á meðferð með atezolizumabi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð. Sjúklingar sem fá 1. eða 2. stigs innrennslistengd viðbrögð geta haldið áfram að fá atezolizumab undir nánu eftirliti; íhuga má lyfjaforgjöf með hitastillandi lyfjum og andhistamínum.

Sértækar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með tiltekna sjúkdóma

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxel og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna

Læknar eiga að íhuga vandlega samanlagða áhættu við samhliða notkun atezolizumabs, bevacizumabs, paclitaxels og karbóplatíns áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.8).

Notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli við þríneikvæðu brjóstakrabbameini með meinvörpum

Daufkyrningafæð og útlægir taugakvillar sem koma fram meðan á meðferð með atezolizumabi og nab-paclitaxeli stendur geta gengið til baka ef hlé er gert á gjöf nab-paclitaxels. Læknar eiga að kynna sér Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nab-paclitaxel með tilliti til sérstakra varúðarráðstafana og frábendinga lyfsins.

Notkun atezolizumabs við þvagfæraþekjukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð en eru ekki taldir geta fengið cisplatín

Einkenni og horfur sjúklinga í hópi 1 við upphaf IMvigor210-rannsóknarinnar voru á heildina litið sambærileg við sjúklinga á sjúkradeildum sem ekki voru taldir geta fengið cisplatín en samsett meðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt karbóplatín var talin henta. Ekki liggja fyrir gögn um þann undirhóp sjúklinga sem ekki er talinn geta fengið neina meðferð með krabbameinslyfi; því á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni

Sjúklingar með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með greinilega æxlisíferð í stórar æðar í brjóstholi eða lungnaskemmdir með tærum holrúmunum samkvæmt myndgreiningu, voru útilokaðir frá klínísku lykilrannsókninni IMpower150 eftir að allnokkur tilvik banvænna lungnablæðinga höfðu komið fram, en það er þekkt áhætta við meðferð með bevacizumabi.

Þar sem engin gögn liggja fyrir á að gæta varúðar þegar atezolizumab er notað handa þessum sjúklingum og aðeins á að gera það að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og stökkbreytingar í EGFR (EGFR+), þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á meðferð með erlotiníbi og bevacizumabi stóð

Engin gögn liggja fyrir úr IMpower150 rannsókninni um verkun atezolizumab ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og

stökkbreytingar í EGFR (EGFR+), þar sem sjúkdómurinn hafði versnað meðan á meðferð með erlotiníbi og bevacizumabi stóð.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacizumabi hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein

Gögn um sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og lifrarsjúkdóm í Child-Pugh flokki B, sem hafa fengið atezolizumab ásamt bevacizumabi eru mjög takmörkuð og enn liggja ekki fyrir nein gögn um sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og lifrarsjúkdóm í Child-Pugh flokki C.

Sjúklingar sem fá bevacizumab eru í aukinni hættu á blæðingum og tilkynnt hefur verið um alvarlegar blæðingar frá meltingarfærum, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein sem fengu meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi. Skima skal sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein fyrir æðahnútum í vélinda og meðhöndla þá samkvæmt klínískum venjum áður en samsett meðferð með atezolizumabi og bevacizumabi er hafin. Hætta á meðferð með bevacizumabi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 3. eða 4. stigs blæðingar á samsettri meðferð. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bevacizumab.

Sykursýki getur komið fram meðan á meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi stendur. Læknar ættu að fylgjast með glúkósa í blóði áður en meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi hefst og meðan á henni stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Notkun atezolizumabs eins sér sem fyrstavalmeðferð við lungnakrabbameini með meinvörpum sem ekki er af smáfrumugerð

Læknar eiga að íhuga seinkun á því að áhrif af atezolizumabi komi fram áður en þeir hefja notkun lyfsins eins sér sem fyrstavalmeðferð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð. Eftir slembiröðun sáu fleiri dauðsföll fyrstu 2,5 mánuði hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab borið saman við þá sem fengu krabbameinslyf, en síðan kom fram langtíma ávinningur varðandi lifun. Ekki tókst að greina neina sértæka þætti sem tengdust þessum snemmkomnu dauðsföllum (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum

Sjúklingar með eftirtalda kvilla voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum: sögu um sjálfsnæmissjúkdóma, sögu um lungnabólgu, virk meinvörp í heila, ECOG færnistuðul ≥ 2 (nema fyrir sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir til meðferðar með platínusamböndum), HIV, lifrabólgu B eða lifrabólgu C sýkingu (fyrir sjúklinga sem ekki voru með lifrarfrumukrabbamein), verulegan hjarta- og æðasjúkdóm og sjúklingar með óviðunandi blóðmynd og starfsemi marklíffæra (end-organ function). Sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina, eða sýklalyf til inntöku eða í æð innan 2 vikna fyrir upphaf meðferðar með rannsóknarlyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Sjúklingakort

Læknar þurfa að ræða við sjúklinga um áhættu sem tengist meðferð með Tecentriq. Sjúklingar fá afhent sjúklingakort og fyrirmæli um að bera það alltaf á sér.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum atezolizumabs við önnur lyf. Þar sem atezolizumab er fjarlægt úr blóðrás með niðurbroti er ekki búist við neinum milliverkunum við önnur lyf.

Forðast á altæka notkun barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með atezolizumabi er hafin, vegna hugsanlegra áhrifa þeirra á lyfhrif og verkun atezolizumabs. Þó er hægt að nota altæka meðferð með barksterum eða önnur ónæmisbælandi lyf til að meðhöndla ónæmismiðlaðar aukaverkanir eftir að meðferð með atezolizumabi er hafin (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með atezolizumabi stendur og í 5 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun atezolizumabs á meðgöngu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á þroskun eða æxlun. Dýrarannsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðferilsins í líkönum sem líkja eftir þungun hjá músum getur valdið ónæmismiðlaðri höfnun fósturs, sem leiðir til fósturdauða (sjá kafla 5.3). Þessar niðurstöður benda til hugsanlegrar hættu á að vegna verkunarháttar atezolizumabs geti gjöf lyfsins á meðgöngu valdið fósturskaða, þ.m.t. aukið tíðni fósturláta og andvana fæðinga.

Vitað er að manna immúnóglóbúlín úr flokki G1 (IgG1) fara yfir fylgju og þar sem atezolizumab er IgG1-mótefni gæti það borist frá móður til fósturs.

Ekki á að nota atezolizumab á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með atezolizumabi.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort atezolizumab skilst út í brjóstamjólk. Atezolizumab er einstofna mótefni og gert er ráð fyrir því að það sé til staðar í broddmjólk og síðan í litlum mæli í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ákveða þarf hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Tecentriq, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um hugsanleg áhrif atezolizumabs á frjósemi. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á hugsanlegum eituráhrifum atezolizumabs á æxlun eða þroskun, en samkvæmt 26 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hafði atezolizumab áhrif á tíðahring við AUC sem áætlað var að næmi u.þ.b. 6-földu AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta og voru þessi áhrif afturkræf (sjá kafla 5.3). Engin áhrif sáust á æxlunarfæri karldýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tecentriq hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir þreytu ættu þó ekki að aka eða stjórna vélum fyrr en einkenni eru horfin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi atezolizumabs sem einlyfjameðferðar eru byggðar á uppsöfnuðum gögnum frá 5.039 sjúklingum með ýmsar tegundir æxla. Algengustu aukaverkanir (>10%) voru þreyta (29,3%), minnkuð matarlyst (20,1%), útbrot (19,7%), ógleði (18,8%), hósti (18,2%), niðurgangur (18,1%), hiti

(17,9%), mæði (16,6%), liðverkir (16,2%), kláði (13,3%), þróttleysi (13%), bakverkur (12,2%), uppköst (11,7%), þvagfærasýkingar (11%) og höfuðverkur (10,2%).

Öryggi atezolizumabs við gjöf í bláæð, ásamt öðrum lyfjum, hefur verið metið hjá 4.535 sjúklingum með ýmsar tegundir æxla. Algengustu aukaverkanir ($\geq 20\%$) voru blóðleysi (36,8%), dauðfyrirgangur (36,6%), ógleði (35,5%), þreyta (33,1%), hárlós (28,1%), útbrot (27,8%), niðurgangur (27,6%), blóðflagnafæð (27,1%), hægðatregða (25,8%), minnkuð matarlyst (24,7%) og útlægur taugakvilli (24,4%).

Öryggissnið Tecentriq stungulyfs var í heild svipað þekktu öryggissniði lyfsins til gjafar í bláæð, að viðbættum viðbrögðum á stungustað (4,5% hjá þeim sem fengu Tecentriq stungulyf en 0% hjá þeim sem fengu atezolizumab í bláæð).

Notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

Öryggissnið við notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð (IMpower010-rannsóknin) var almennt svipað og sameinað heildaröryggissnið við einlyfjameðferð við langt gengnum sjúkdómi. Þó var tíðni ónæmismiðlaðra aukaverkana atezolizumabs í IMpower010-rannsókninni 51,7%, borið saman við 38,4% í samanlögðum gögnum um sjúklinga með langt genginn sjúkdóm sem fengu einlyfjameðferð. Engar nýjar ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu í ljós við viðbótarmeðferð.

Notkun atezolizumabs ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni

Í rannsókn á notkun lyfsins til fyrstavalsmeðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (IMpower150) sást hærri heildartíðni aukaverkana við meðferð með fjórum lyfjum; atezolizumabi, bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni en við meðferð með atezolizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni, þ.m.t. 3. og 4. stigs aukaverkanir (63,6% borið saman við 57,5%), 5. stigs aukaverkanir (6,1% borið saman við 2,5%), aukaverkanir sem beinast sérstaklega að atezolizumabi (52,4% borið saman við 48,0%) og aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð (33,8% borið saman við 13,3%). Tilkynnt var um ógleði, niðurgang, munnbólgu, þreytu, hita, slímhúðarbólgu, minnkaða matarlyst, minnkaða líkamsþyngd, háþrýsting og prótein í þvagi með hærri tíðni ($\geq 5\%$ munur) hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni. Aðrar klínískt mikilvægar aukaverkanir sem sáust með hærri tíðni hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacízumabi, paclitaxeli og karbóplatíni voru blóðnasir, blóðhósti og heilablóðfall, þ.m.t. banvæn tilvik.

Frekari upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir eru í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir af atezolizumabi (í bláæð og undir húð) sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum í töflu 3. Aukaverkanir sem þekktar eru við einlyfjameðferð með atezolizumabi eða krabbameinslyfjum geta komið fram við samsetta meðferð þessara lyfja, þó svo að þær aukaverkanir hafi ekki verið tilkynntar í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð.

Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með atezolizumabi

Atezolizumab einlyfjameðferð		Atezolizumab í samsettri meðferð
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	þvagfærasýking ^a	lungnasýking ^b
Algengar		sýkласótt (sepsis) ^{aj}
Blóð og eitlar		
Mjög algengar		blóðleysi, blóðflagnafæð ^d , daufkyrningafæð ^e , hvítfrumnafæð ^f
Algengar	blóðflagnafæð ^d	eitilfrumnafæð ^g
Mjög sjaldgæfar	eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti	eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti
Ónæmiskerfi		
Algengar	innrennslistengd viðbrögð ^h	innrennslistengd viðbrögð ^h
Innkirtlar		
Mjög algengar		vanstarfsemi skjaldkirtils ⁱ
Algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils ⁱ , ofstarfsemi skjaldkirtils ^j	ofstarfsemi skjaldkirtils ^j
Sjaldgæfar	sykursýki ^k , vanstarfsemi nýrnahettna ^l , heiladingulsbólga ^m	heiladingulsbólga ^m
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	minnkuð matarlyst	minnkuð matarlyst
Algengar	blóðkalíumlækkun ^{ae} , blóðnatríumlækkun ^{af} , blóðsykurhækkun	blóðkalíumlækkun ^{ae} , blóðnatríumlækkun ^{af} , blóðmagnesiumlækkun ⁿ
Taugakerfi		
Mjög algengar	höfuðverkur	útlægur taugakvilli ^o , höfuðverkur
Algengar		yfirlið, sundl
Sjaldgæfar	Guillain-Barré heilkenni ^p , heilahimnu- og heilabólga ^q	
Mjög sjaldgæfar	vöðvaslensheilkenni ^r , andlitslömum, mænubólga	andlitslömum
Augu		
Mjög sjaldgæfar	æðahjúpsbólga	
Hjarta		
Algengar	gollurshússkvillar ^{ao}	
Sjaldgæfar		gollurshússkvillar ^{ao}
Mjög sjaldgæfar	hjartavöðvabólga ^s	
Æðar		
Mjög algengar		háþrýstingur ^{ai}
Algengar	lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	mæði, hósti	mæði, hósti, nefkoksbólga ^{am}
Algengar	lungnabólga ^t , súrefnisskortur ^{ag} , nefkoksbólga ^{am}	raddtruflun (dysphonia)
Meltingarfæri		
Mjög algengar	ógleði, uppköst, niðurgangur ^u	ógleði, uppköst, niðurgangur ^u , hægðatregða
Algengar	ristilbólga ^v , kviðverkur, kyngingarerfiðleikar, verkur í munni og koki ^w , munnpurrkur	munnbólga, bragðtruflanir
Sjaldgæfar	brislbólga ^x	
Mjög sjaldgæfar	glútenóþol	glútenóþol

Atezolizumab einlyfjameðferð		Atezolizumab í samsettri meðferð
Lifur og gall		
Algengar	hækkun á ASAT gildum, hækkun á ALAT gildum, lifrabólga ^y	hækkun á ASAT gildum, hækkun á ALAT gildum
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	útbrot ^z , kláði	útbrot ^z , kláði, hárlos ^{ah}
Algengar	húðþurrkur ^{aq}	
Sjaldgæfar	alvarlegar aukaverkanir á húð ^{ak} , sóri ^{an}	alvarlegar aukaverkanir á húð ^{ak} , sóri ^{an}
Mjög sjaldgæfar	blöðrusóttarlíki (pemphigoid)	blöðrusóttarlíki (pemphigoid)
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	liðverkir, bakverkir	Liðverkir, vöðva- og beinverkir ^{aa} , bakverkir
Algengar	vöðva- og beinverkir ^{aa}	
Sjaldgæfar	vöðvabólga ^{ab}	
Nýru og þvagfæri		
Algengar	hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c	próteinmiga ^{ac} , hækkað gildi kreatíníns í blóði ^c
Sjaldgæfar	nýrnabólga ^{ad}	
Tíðni ekki þekkt	blöðrubólga án sýkingar ^{al}	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	hiti, þreyta, þröttleysi	hiti, þreyta, þröttleysi, útlímabjúgur
Algengar	inflúensulíkur lasleiki, kuldaþrollur, viðbrögð á stungustað ^{ap}	
Rannsóknaniðurstöður		
Algengar		hækkað gildi alkalísks fosfataa í blóði
Sjaldgæfar	hækkað gildi kreatínínasa í blóði	

^a Þ.m.t. tilkynningar um þvagfærasýkingar, blöðrubólgu, nýra- og skjóðubólgu (pyelonephritis), þvagfærasýkingar af völdum *Escherichia*, þvagfærasýkingar af völdum baktería, nýrnasýking, bráða nýra- og nýraskjóðubólgu, langvinna nýra- og nýraskjóðubólgu, nýraskjóðubólgu, ígerð í nýra, þvagfærasýkingu af völdum streptókokka, þvagrásarbólgu, þvagfærasýkingar af völdum sveppa, þvagfærasýkingar af völdum *Pseudomonas*.

^b Þ.m.t. tilkynningar um lungnabólgu, berkjubólgu, sýkingu í neðri hluta öndunarveggar, fleiðruútflæði með sýkingu, barka- og berkjubólgu, ódæmigerða lungnabólgu, ígerð í lungum, versnun langvinnis öndunarfarfæraskjúðoms með sýkingu, lungnabólgu við krabbameinsæxli (paracancerous pneumonia), graftar- og loftþrjóst (pyopneumothorax), fleiðrusýkingu, lungnabólgu eftir aðgerð.

^c Þ.m.t. tilkynningar um aukna þéttni kreatíníns í blóði, blóðkreatínínhækkun.

^d Þ.m.t. tilkynningar um blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna.

^e Þ.m.t. tilkynningar um daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga, daufkyrningafæð með hita, blóðsýkingu með daufkyrningafæð (neutropenic sepsis), kyrningafæð.

^f Þ.m.t. tilkynningar um minnkaðan fjölda hvíttra blóðfrumna, hvítfrumnafeð.

^g Þ.m.t. tilkynningar um eitilfrumnafeð, minnkaðan fjölda eitilfrumna.

^h Þ.m.t. tilkynningar um innrennslistengd viðbrögð, cýtókínlosunarheilkenni, ofnæmi, bráðafnæmi.

ⁱ Þ.m.t. tilkynningar um mótefni gegn skjaldkirtils mótefnavökum, vanstarfsemi skjaldkirtils af völdum sjálfsnæmis, skjaldkirtilsbólgu af völdum sjálfsnæmis, lækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, hækkað gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, skjaldhagsröskun (euthyroid sick syndrome), skjaldkepp (goitre), vanstarfsemi skjaldkirtils, ónæmismiðlaða vanstarfsemi skjaldkirtils, ónæmismiðlaða skjaldkirtilsbólgu, spiklopa (myxoedema), frumkomna vanstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilskvilla, lækkuð gildi skjaldkirtilshormóna, óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á starfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólgu, bráða skjaldkirtilsbólgu, lækkað gildi týroxíns, lækkað gildi frís týroxíns, hækkað gildi frís týroxíns, hækkað gildi týroxíns, lækkað gildi tríjóðótýroníns, hækkað gildi tríjóðótýroníns, óeðlileg gildi frís tríjóðótýroníns, lækkað gildi frís tríjóðótýroníns, hækkað gildi frís tríjóðótýroníns, dulda skjaldkirtilsbólgu (silent thyroiditis).

^j Þ.m.t. tilkynningar um ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkeppseitrun (Basedows sjúkdóm), augnkvilla af völdum innkirtlaröskunar (endocrine ophthalmopathy), útstæð augu.

- ^k Þ.m.t. tilkynningar um sykursýki, sykursýki af tegund 1, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (diabetic ketoacidosis), ketónblóðsýringu.
- ^l Þ.m.t. tilkynningar um vanstarfsemi nýrnahettna, lækkað gildi kortikótrópíns í blóði, skort á sykursterum, frumkomna vanstarfsemi nýrnahettna, afleidda vanstarfsemi nýrnahettubarkar.
- ^m Þ.m.t. tilkynningar um heiladingulsbólgu, vanstarfsemi heiladinguls, afleidda vanstarfsemi nýrnahettubarkar og hitastjórnunarkvilla (temperature regulation disorder).
- ⁿ Þ.m.t. tilkynningar um blóðmagnesiumlækkun, minnkaða þéttni magnesiums í blóði.
- ^o Þ.m.t. tilkynningar um útlægan taugakvilla, taugakvilla af völdum sjálfsnæmis (autoimmune neuropathy), útlægan skyntaugakvilla, fjöltaugakvilla, ristil (herpes zoster), útlægan hreyfitaugakvilla, axlargrindarheilkenni (neuralgic amyotrophy), útlægan skyn- og hreyfitaugakvilla, eitrunartaugakvilla (toxic neuropathy), taugasímakvilla (axonal neuropathy), taugaflækjukvilla í lendhrygg (lumbosacral plexopathy), taugaliðkvilla (neuropathic arthropathy), útlæga taugasýkingu, taugabólgu, ónæmismiðlaðan taugakvilla.
- ^p Þ.m.t. tilkynningar um Guillain-Barré heilkenni, vaxandi linkulömun (ascending flaccid paralysis) og afmýlandi fjöltaugakvilla (demyelinating polyneuropathy).
- ^q Þ.m.t. tilkynningar um heilabólgu, sjálfsnæmisheilabólgu, heilahimnubólgu, heilahimnubólgu án sýkingar, ljósfælni.
- ^r Þ.m.t. tilkynningar um vöðvaslensfár (myasthenia gravis).
- ^s Þ.m.t. tilkynningar um hjartavöðvabólgu, sjálfsnæmishjartavöðvabólgu og ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu.
- ^t Þ.m.t. tilkynningar um lungnabólgu, íferð í lungu, berkjungabólgu (bronchiolitis), ónæmismiðlaðan lungnasjúkdóm, ónæmismiðlaða lungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm, lungnablöðrubólgu, ógegnis lungu, bandvefsmyndun í lungum, eituráhrif á lungu, geislunarlungnabólgu.
- ^u Þ.m.t. tilkynningar um niðurgang, bráða hægðalosunarþörf, tíðar hægðir, ofhreyfingar í meltingarfærum.
- ^v Þ.m.t. tilkynningar um ristilbólgu, sjálfsnæmisristilbólgu, blóðþurrðaristilbólgu, smásæja ristilbólgu (colitis microscopic), sáraristilbólgu, hjáveituristilbólgu (diversion colitis), ristilbólgu með rauðkyrningafjöld (eosinophilic colitis), ónæmismiðlaða þarma- og ristilbólgu.
- ^w Þ.m.t. tilkynningar um verk í munni og koki, óþægindi í munni og koki, ertingu í hálsi.
- ^x Þ.m.t. tilkynningar um brisbólgu af völdum sjálfsnæmis, brisbólgu, bráða brisbólgu, hækkað gildi lípasa, hækkað gildi amýlása.
- ^y Þ.m.t. tilkynningar um skínuholsvökva, sjálfsnæmislifrabólgu, frumurof í lifur, lifrabólgu, bráða lifrabólgu, eitrunarlifrabólgu, eituráhrif á lifur, ónæmismiðlaða lifrabólgu, lifrarkvilla, lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabíln, fitulífur (hepatic steatosis), lifraráverka, lifrarskemmdir, blæðandi æðahnúta í vélinda, æðahnúta í vélinda, sjálfsprottna lífhimnubólgu af völdum baktería.
- ^z Þ.m.t. tilkynningar um þrymlabólur, blöðrur, húðbólgu, húðbólgu sem líkist þrymlabólum, ofnæmishúðbólgu, lyfjaútbrot, exem, exem með sýkingu, roðaþot, roða á augnlokum, útbrot á augnlokum, endurtekin útbrot á sama stað, hásekkisbólgu, kýli (furuncle), húðbólgu á höndum, ónæmismiðlaða húðbólgu, blöðrur á vörum, blóðfylltar blöðrur í munni, handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), blöðrusóttarlíki (pemphigoid), útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfn-örðútbrot, mislingalík útbrot, örðútbrot, örðuflögnunarbrot (rash papulosquamous), útbrot með kláða, graftarútbrot, blöðruútbrot, húðbólgu á pung, flösuðbólgu, húðflögnun, eituráhrif á húð, sár á húð, útbrot þar sem stungið er á æð.
- ^{aa} Þ.m.t. tilkynningar um verki í stoðkerfi, vöðvaverki, beinverki.
- ^{ab} Þ.m.t. tilkynningar um vöðvabólgu, rákvöðvalýsu, fjölvöðvagigt (polymyalgia rheumatica), húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis), ígerð í vöðva, mýóglóbín í þvagi, vöðvakvilla, fjölvöðvabólgu.
- ^{ac} Þ.m.t. tilkynningar um próteinmigu, prótein í þvagi, hemóglóbín í þvagi, óeðlilegt þvag, nýrungaheilkenni, albúmín í þvagi.
- ^{ad} Þ.m.t. tilkynningar um nýrnabólgu, sjálfsnæmisnýrnabólgu, Henoch-Schönlein purpura nýrnabólgu, nýrahnöðrabólgu með æxlissjúkdómi (paraneoplastic glomerulonephritis), nýrnápílu- og millivefsbólgu í nýra.
- ^{ae} Þ.m.t. tilkynningar um blóðkalíumlækkun, minnkaða þéttni kalíums í blóði.
- ^{af} Þ.m.t. tilkynningar um blóðnatríumlækkun, minnkaða þéttni natríums í blóði.
- ^{ag} Þ.m.t. tilkynningar um súrefnisskort, minnkaða súrefnismettun, lækkaðan pO_2 .
- ^{ah} Þ.m.t. tilkynningar um hárlos, augnháramissi, blettaskalla, alsalla, vanhæringu (hypotrichosis).
- ^{ai} Þ.m.t. tilkynningar um háþrýsting, aukinn blóðþrýsting, bráðan háþrýsting (hypertensive crisis), aukinn slagbilsþrýsting, hlébilsháþrýsting, ófullnægjandi stjórn blóðþrýstings, háþrýstingssjónukvilla, háþrýstingsnýrnakvilla, háþrýsting af óþekktri orsök (essential hypertension), réttstöðuháþrýsting (orthostatic hypertension).
- ^{aj} Þ.m.t. tilkynningar um sýklasótt, sýklasóttarlost, þvagsýklasótt, sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar, lungnasýklasótt, sýklasótt af völdum baktería, sýklasótt af völdum klebsiella, kviðarholssýklasótt, sýklasótt af völdum candida, sýklasótt af völdum escherichia, sýklasótt af völdum pseudomonas, sýklasótt af völdum staphylokokka.
- ^{ak} Þ.m.t. tilkynningar um húðbólgu með blöðrum, flögnunarbrot, regnbogaroðasótt, flögnunarhúðbólgu, útbreidda skinnflagningsbólgu (dermatitis exfoliative generalised), eitrunarbrot í húð (toxic skin eruption), Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), húðþekjudrepslos, æðabólgu í húð.

^{al} Þ.m.t. tilkynningar um blöðrubólgu án sýkingar og ónæmismiðlaða blöðrubólgu.

^{am} Þ.m.t. tilkynningar um nefkoksbólgu, nefstíflu og nefrennsli.

^{an} Þ.m.t. tilkynningar um sóra og sóralíka húðbólgu (dermatitis psoriasiform).

^{ao} Þ.m.t. tilkynningar um gollurshússbólgu, vökvasöfnun í gollurshúsi, hjartaþröng (cardiac tamponade) og gollursþrengingu (pericarditis constrictive).

^{ap} Tilkynnt í rannsókn utan sameinaðs gagnasafns (tengist gjöf lyfsins undir húð). Tíðnin er byggð á útsetningu fyrir Tecentriq stungulyfi í IMscin001-rannsókninni og Imscin002-rannsókninni og tekur til tilkynninga um viðbragð á stungustað, verk á stungustað, roða á stungustað og útbrot á stungustað.

^{aq} Þ.m.t. tilkynningar um þurra húð og hrjúfa húð (xerosis).

Lýsing valinna aukaverkana

Eftirtalin gögn endurspegla upplýsingar um mikilvægar aukaverkanir af atezolizumabi sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Ítarlegar upplýsingar um mikilvægar aukaverkanir af atezolizumabi þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð eru veittar ef munur í samanburði við einlyfjameðferð með atezolizumabi hefur klíníska þýðingu. Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana eru í köflum 4.2 og 4.4.

Ónæmismiðluð lungnabólga

Lungnabólga kom fram hjá 3,0% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (151/5.039). Hjá þessum sjúklingum voru þrjú tilvik banvæn. Miðgildi tíma þar til lungnabólga kom fram var 3,7 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 29,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,7 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 27,8+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lungnabólga leiddi til þess að 41 sjúklingur (0,8%) hætti notkun atezolizumabs. Lungnabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 1,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (92/5.039).

Ónæmismiðluð lifrabólga

Lifrabólga kom fram hjá 1,7% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (88/5.039). Hjá þessum 88 sjúklingum voru þrjú tilvik banvæn. Miðgildi tíma þar til lifrabólga kom fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 26,3 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1 mánuður (á bilinu 0 dagar til 52,1+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Lifrabólga leiddi til þess að 46 sjúklingar (0,9%) hættu notkun atezolizumabs. Lifrabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 2,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (130/5.039).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ristilbólga kom fram hjá 1,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (62/5.039). Miðgildi tíma þar til ristilbólga kom fram var 4,5 mánuðir (á bilinu 15 dagar til 36,4 mánuðir). Miðgildi lengdar var 1,4 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 50,2+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). Ristilbólga leiddi til þess að 24 sjúklingar (0,5%) hættu notkun atezolizumabs. Ristilbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (30/5.039).

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Skjaldkirtilskvillar

Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 8,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (427/5.039). Miðgildi tíma þar til vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 4,2 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 38,5 mánuðir). Vanstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 17,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð (86/495). Miðgildi tíma þar til vanstarfsemi kom fram var 4,0 mánuðir (á bilinu 22 dagar til 11,8 mánuðir).

Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 2,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (121/5.039). Miðgildi tíma þar til ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram var 2,7 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 24,3 mánuðir). Ofstarfsemi skjaldkirtils kom fram hjá 6,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab einlyfjameðferð sem viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð (32/495). Miðgildi tíma þar til ofstarfsemi kom fram var 2,8 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 9,9 mánuðir).

Vanstarfsemi nýrnahettna

Vanstarfsemi nýrnahettna kom fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (25/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 6,2 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 21,4 mánuðir). Vanstarfsemi nýrnahettna leiddi til þess að 5 sjúklingar (0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Vanstarfsemi nýrnahettna sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (20/5.039).

Heiladingulsbólga

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (9/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,3 mánuðir (á bilinu 21 dagar til 13,7 mánuðir). Sex sjúklingar (0,1%) þurftu að nota barkstera og 1 sjúklingur (< 0,1%) hætti notkun atezolizumabs.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 1,4% (15/1.093) sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt paclitaxeli, fylgt eftir með atezolizumabi, tíðari gjöf af doxorubicíni eða epirubicíni, auk cýklófosfamíðs. Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 3,8 mánuðir (á bilinu 2,4 til 10,7 mánuðir). Ellefu sjúklingar (1,0%) þurftu að nota barkstera. Meðferð með atezolizumabi var hætt hjá 7 sjúklingum (0,6%).

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi, paclitaxeli og karbóplatíni (3/393). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 7,7 mánuðir (á bilinu 5,0 til 8,8 mánuðir). Tveir sjúklinganna þurftu að nota barkstera.

Heiladingulsbólga kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni (2/473). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,2 mánuðir (á bilinu 5,1 til 5,3 mánuðir). Báðir sjúklingarnir þurftu að nota barkstera.

Sykursýki

Sykursýki kom fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (30/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,5 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 29,0 mánuðir). <0,1% sjúklinga (3/5.039) hættu notkun atezolizumab vegna sykursýki. Fjórir sjúklingar (<0,1%) þurftu að nota barkstera.

Sykursýki kom fram hjá 2,0% (10/493) sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi. Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 4,4 mánuðir (á bilinu 1,2 mánuðir til 8,3 mánuðir). Engin tilvik sykursýki urðu til þess að meðferð með atezolizumabi væri hætt.

Ónæmismiðluð heilahimnubólga/heilabólga

Heilahimnu- og heilabólga kom fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (22/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 15 dagar (á bilinu 0 dagar til 12,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 24 dagar (á bilinu 6 dagar til 14,5+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi).

Heilahimnu- og heilabólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab (12/5.039) og hættu átta sjúklingar (0,2%) notkun atezolizumabs.

Ónæmismiðlaðir taugakvillar

Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöltaugakvilli

Guillain-Barré heilkenni og afmýlandi fjöltaugakvilli, komu fram hjá 0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (6/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillarnir komu fram var 4,1 mánuðir (á bilinu 18 dagar til 8,1 mánuður). Miðgildi lengdar var 8,0 mánuðir (á bilinu 18 dagar til 24,5+ mánuðir; + táknar aðlagð (censored) gildi). 1 sjúklingur (<0,1%) hætti notkun atezolizumabs vegna Guillain-Barré heilkennis. Guillain-Barré heilkenni sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (3/5.039).

Ónæmismiðluð andlitslöm

Andlitslöm kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (1/5.039). Tími þar til kvillinn kom fram var 29 dagar. Lengd tilviksins var 1,1 mánuður. Tilvikið krafðist ekki notkunar barkstera og leiddi ekki til þess að notkun atezolizumabs væri hætt.

Ónæmismiðluð mænubólga

Mænubólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (1/5.039). Tími þar til kvillinn kom fram var 3 dagar. Tilvikið krafðist notkunar barkstera, en leiddi ekki til þess að notkun atezolizumabs væri hætt.

Vöðvaslensheilkenni

Vöðvaslensfár (þ.m.t. eitt banvænt tilvik) kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (2/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 2,6 mánuðir (á bilinu 1,2 til 4 mánuðir).

Ónæmismiðluð brisbólga

Brisbólga, þ.m.t. hækkun á gildum amýlasa og lípasa, kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (40/5.039). Miðgildi tíma þar til brisbólga kom fram var 5 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 24,8 mánuðir). Miðgildi lengdar var 24 dagar (á bilinu 3 dagar til 40,4+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Brisbólga leiddi til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Brisbólga sem krafðist notkunar barkstera kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (8/5.039).

Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga kom fram hjá <0,1% sjúklinga sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð (5/5.039). Einn af þessum 5 sjúklingum, sem fékk viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki var af smáfrumugerð, lést. Miðgildi tíma þar til hjartavöðvabólga kom fram var 3,7 mánuðir (á bilinu 1,5 til 4,9 mánuðir). Miðgildi lengdar var 14 dagar (á bilinu 12 dagar til 2,8 mánuðir). Hjartavöðvabólga leiddi til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Þrír sjúklingar (<0,1%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Nýrnabólga kom fram hjá 0,2% sjúklinga sem fengu atezolizumab (11/5.039). Miðgildi tíma þar til kvillinn kom fram var 5,1 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 17,5 mánuðir). Nýrnabólga leiddi til þess að 5 sjúklingar (≤0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Fimm sjúklingar (0,1%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðluð vöðvabólga

Vöðvabólga kom fram hjá 0,6% sjúklinga (32/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildi tíma þar til vöðvabólga kom fram var 3,5 mánuðir (á bilinu 12 dagar til 11,5 mánuðir). Miðgildi lengdar var 3,2 mánuðir (á bilinu 9 dagar til 51,1+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Vöðvabólga leiddi til þess að 6 sjúklingar (0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Tíu sjúklingar (0,2%) þurftu að nota barkstera.

Ónæmismiðlaðar alvarlegar aukaverkanir á húð

Alvarlegar aukaverkanir á húð komu fram hjá 0,6% sjúklinga (30/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Einn af þessum 30 sjúklingum lést. Miðgildi tíma þar til aukaverkanirnar komu fram var 4,8 mánuðir (á bilinu 3 dagar til 15,5 mánuðir). Miðgildi tímalengdar var 2,4 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 37,5+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Alvarlegar aukaverkanir á húð leiddu til þess að 3 sjúklingar (<0,1%) hættu notkun atezolizumabs. Alvarlegar aukaverkanir á húð sem kröfðust altækrar notkunar barkstera komu fram hjá 0,2% sjúklinga (9/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð.

Ónæmismiðlaðir gollurshússkvillar

Gollurshússkvillar komu fram hjá 1% sjúklinga (49/5.039) sem fengu atezolizumab sem einlyfjameðferð. Miðgildi tíma þar til þeir komu fram var 1,4 mánuðir (á bilinu 6 dagar til 17,5 mánuðir). Miðgildi tímalengdar var 2,5 mánuðir (á bilinu 0 dagar til 51,5+ mánuðir; + táknar aðlöguð (censored) gildi). Gollurshússkvillar leiddu til þess að 3 sjúklingar (< 0,1%) hættu notkun Tecentriq. Gollurshússkvillar sem kröfðust notkunar barkstera komu fram hjá 0,2% sjúklinga (7/5.039).

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með atezolizumabi: vanstarfsemi í braskirtilsútseytingu.

Mótefnamyndun

Lyf til gjafar undir húð

Í IMscin001-rannsókninni var tíðni mótefna gegn atezolizumabi sem komu fram við meðferðina svipuð hjá sjúklingum sem fengu Tecentriq undir húð og sjúklingum sem fengu Tecentriq í bláæð (19,5% [43/221] og 13,9% [15/108], í þeirri röð), eftir meðferð sem að miðgildi stóð í 2,8 mánuði. Tíðni mótefna gegn rHuPH20 sem komu fram við meðferðina hjá sjúklingum sem fengu Tecentriq undir húð var 5,4% (12/224). Klínískt mikilvægi myndunar mótefna gegn rHuPH20 eftir meðferð hjá sjúklingum sem fengu Tecentriq stungulyf er ekki þekkt.

Lyf til gjafar í bláæð

Í samanteknum gögnum úr mörgum II. og III. stigs rannsóknnum greindust meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi (ADA) hjá 13,1% til 54,1% sjúklinga. Sjúklingar sem mynduðu meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi höfðu tilhneigingu til að vera við verri heilsu og með verri eiginleika sjúkdóms við upphaf rannsóknarinnar. Þetta ójafnvægi í heilsufari og eiginleikum sjúkdóms getur flækt túlkun greininga á lyfjahlvörfum, verkun og öryggi. Gerðar voru könnunargreiningar sem tóku tillit til ójafnvægis í heilsufari og eiginleikum sjúkdóms, til að meta áhrif meðferðartengdra mótefna gegn atezolizumabi á verkun. Þessar greiningar útilokuðu ekki hugsanlega minnkun ávinnings af verkun hjá sjúklingum sem mynduðu meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi, borið saman við

sjúklinga sem ekki mynduðu slík mótefni. Miðgildi tíma þar til meðferðartengd mótefni gegn atezolizumabi komu fram var 3 til 5 vikur.

Í sameinuðu gagnasetti fyrir sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi (N=3.460) og samsetta meðferð (N=2.285), hefur eftirfarandi tíðni aukaverkana komið fram fyrir þýðið sem myndaði mótefni gegn lyfinu borið saman við þýðið sem ekki myndaði mótefni gegn lyfinu, í sömu röð: 3.-4. stigs aukaverkanir 46,2% borið saman við 39,4%, alvarlegar aukaverkanir 39,6% borið saman við 33,3%, aukaverkanir sem voru þess valdandi að hætta þurfti meðferð 8,5% borið saman við 7,8% (fyrir einlyfjameðferð); 3.-4. stigs aukaverkanir 63,9% borið saman við 60,9%, alvarlegar aukaverkanir 43,9% borið saman við 35,6%, aukaverkanir sem voru þess valdandi að hætta þurfti meðferð 22,8% borið saman við 18,4% (fyrir samsetta meðferð). Tiltæk gögn leyfa þó ekki að dregnar séu ákveðnar ályktanir um hugsanlegt mynstur aukaverkana.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi atezolizumabs hjá börnum eða unglingum. Engin ný öryggisatriði komu fram í klínískri rannsókn hjá 69 börnum (<18 ára) og var öryggissniðið sambærilegt og hjá fullorðnum.

Aldraðir

Enginn heildarmunur sást á öryggi milli sjúklinga <65 ára, 65-74 ára og 75-84 ára sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi. Gögn um sjúklinga ≥85 ára eru of takmörkuð til að draga af þeim marktækar ályktanir um þýðið.

Í IMpower150 rannsókninni tengdist aldur ≥65 ára aukinni hættu á því að fram kæmu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt bevacizumabi, karbóplatíni og paclitaxeli. Gögn um sjúklinga ≥75 ára úr IMpower150, IMpower133 og IMpower110 rannsóknunum voru of takmörkuð til að unnt sé að draga af þeim ályktanir. Í IPSOS rannsókninni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki voru gjaldgengir til að fá fyrstavalsmeðferð með platínusamböndum var enginn heildarmunur á öryggissniði þeirra sem fengu fyrstavalsmeðferð með atezolizumabi eftir aldurshópum sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun atezolizumabs.

Ef til ofskömmtnunar kemur á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til ummerkja og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, PD-1/PDL-1 blokkar, ATC-flokkur: L01FF05.

Tecentriq stungulyf inniheldur virka efnið atezolizumab, sem hefur lækningaleg áhrif, og hýalúroníðasa úr mönnum, framleiddan með erfðataekni (rHuPH20), ensím sem notað er til að auka dreifingu og frásog efna sem það er blandað við, þegar þau eru gefin undir húð.

Verkunarháttur

Sameindin PD-L1 (programmed death-ligand 1) getur verið tjáð á æxlisfrumum og/eða frumum ónæmiskerfisins sem eru ífarandi í æxli og getur átt þátt í hömlun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu í nærumhverfi æxlisins. Binding PD-L1 við PD-1 og B7.1 viðtaka á T-eitilfrumum og sýnifrumum (antigen presenting cells) bælir virkni T-drápsfrumna (cytotoxic T cells), fjölgun T-eitilfrumna og framleiðslu cýtókína.

Atezolizumab er manngert einstofna IgG1 mótefni með breyttum Fc-hluta sem binst beint við PD-L1 og veldur tvöfaldri hömlun á PD-1 og B7.1 viðtökum, sem afléttir PD-L1/PD-1 miðlaðri hömlun á ónæmissvarinu, þ.m.t. með endurvirkjun viðbragða ónæmiskerfisins gegn æxlinu án þess að örva mótefnaháð frumumiðlað frumudráp. Atezolizumab verndar PD-L2/PD-1 tenginguna og veldur því að hamlandi merki, sem miðlað er af PD-L2/PD-1, verða viðvarandi.

Verkun og öryggi

Þvagfæraþekjukrabbamein

Lyf til gjafar í bláæð

IMvigor211 (GO29294): Slembiröðuð rannsókn hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum

Opin, fjölsetra, alþjóðleg og slembiröðuð III. stigs rannsókn (IMvigor211) var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs, borið saman við krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín, dócetaxel, eða paclitaxel að vali rannsakanda) hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð eða strax eftir að henni lauk. Sjúklingar með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, sjúklingar með virk eða barksteraháð meinvörp í heila, sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veiklað bólu efni innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina; sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina og sjúklingar sem höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Mat var lagt á æxli á 9 vikna fresti fyrstu 54 vikurnar og á 12 vikna fresti eftir það. Tjáning PD-L1 var metin framskyggnt á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa eftir tjáningu PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér fyrir neðan.

Alls var 931 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort atezolizumab eða krabbameinslyfjameðferð. Slembiröðun var lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei). Meðal áhættuþátta með forspárgildi voru tími frá fyrri krabbameinslyfjameðferð < 3 mánuðir, ECOG færnistuðull > 0 og blóðrauði < 10 g/dl.

Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skammti með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var leyfilegt að minnka skammta af atezolizumabi. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni að mati rannsakanda eða þar til óásættanleg eituráhrif komu fram. Vinflúnín var gefið í 320 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Paclitaxel var gefið í 175 mg/m² skömmtum með innrennsli á 3 klukkustundum á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Dócetaxel var gefið í 75 mg/m² skömmtum með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var miðgildi meðferðarlengdar 2,8 mánuðir í hópnum sem fékk atezolizumab, 2,1 mánuðir í hópnum sem fengu vinflúnín og paclitaxel og 1,6 mánuðir í hópnum sem fékk dócetaxel.

Meðal þýðisins sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni við upphaf rannsóknarinnar svipuð milli meðferðarhópa. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu 31 til 88) og 77,1% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (72,1%), 53,9% sjúklinga í hópnum sem fékk krabbameinslyf fengu vinflúnín, 71,4% sjúklinga var með a.m.k. einn slæman áhættuþátt sem hafði forspárgildi og 28,8% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar. ECOG færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (45,6%) eða 1 (54,4%). Þvagblaðra var upphafsstaður æxlis hjá 71,1% sjúklinga en 25,4% sjúklinga voru með þekjufrumukrabbamein í efri hluta þvagrásar. 24,2% sjúklinga fengu eingöngu viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant) sem innihélt platínusambönd og versnaði innan 12 mánaða.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í IMvigor211-rannsókninni var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun, sem metnar voru af rannsakendum samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) voru hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate), lifun án versunar sjúkdóms og svörunarlengd. Samanburður á heildarlifun milli meðferðarhóps og samanburðarhópa innan IC2/3, IC1/2/3 og ITT (Intention-to-treat, þ.e. allir sjúklingar) þýðis var prófaður með ferli sem fylgdi fastri stigveldisröð (hierarchical fixed-sequence procedure) og byggði á lagskiptu log-rank prófi með tvíhliða 5% mörkum, sem hér segir: skref 1) IC2/3 þýði; skref 2) IC1/2/3 þýði; skref 3) allir sjúklingar. Niðurstöður varðandi heildarlifun fyrir skref 2 og 3 voru ekki formlega prófuð með tilliti til tölfræðilegrar marktækni nema niðurstöður úr fyrra þrepi væru tölfræðilega marktækar.

Miðgildislengd eftirfylgni var 17 mánuðir. Frumgreining á niðurstöðum IMvigor211-rannsóknarinnar náði ekki meginmarkmiði rannsóknarinnar varðandi heildarlifun. Ekki var sýnt fram á tölfræðilega marktækt lengri lifun hjá þeim sem fengu atezolizumab en hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð meðal sjúklinga með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum. Samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisröð prófunar var IC2/3 þýðið prófað fyrst og var áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,87 (95% öryggismörk: 0,63; 1,21; miðgildi heildarlifunar var 11,1 mánuður fyrir atezolizumab og 10,6 mánuðir fyrir krabbameinslyfjameðferð). p-gildi samkvæmt lagskiptu log-rank prófi var 0,41 og því voru niðurstöðurnar ekki tölfræðilega marktækar fyrir þetta þýði. Af því leiddi að ekki var lagt formlegt mat á tölfræðilega marktækni varðandi heildarlifun fyrir IC1/2/3 þýðið eða alla sjúklinga og var litið á niðurstöður þeirra greininga sem könnunarniðurstöður. Lykilniðurstöður fyrir alla sjúklinga eru teknar saman í töflu 4. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá öllum sjúklingum er á mynd 1.

Framkvæmd var uppfærð könnunargreining á lifun, þar sem miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) var 34 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 8,6 mánuðir (95% öryggismörk: 7,8; 9,6) í hópnum sem fékk atezolizumab og 8,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,2; 8,6) í hópnum sem fékk krabbameinslyf og var áhættuhlutfallið 0,82 (95% öryggismörk: 0,71; 0,94). Í samræmi við þá tilhneigingu sem sást við frumgreiningu á heildarlifun eftir 12 mánuði voru tölugildi lifunar eftir 24 mánuði og 30 mánuði hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla hærri hjá sjúklingum í hópnum sem fékk atezolizumab en hjá hópnum sem fékk krabbameinslyf. Hlutfall sjúklinga sem var á lífi eftir 24 mánuði (KM-mat) var 12,7% í hópnum sem fékk krabbameinslyf og 22,5% í hópnum sem fékk atezolizumab og eftir 30 mánuði (KM-mat) var það 9,8% í hópnum sem fékk krabbameinslyf og 18,1% í hópnum sem fékk atezolizumab.

Tafla 4: Samantekt á verkun hjá öllum sjúklingum (IMvigor211-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab (n = 467)	Krabbameinslyfjameðferð (n = 464)
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Heildarlifun *		
Fjöldi dauðsfalla (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	8,6	8,0
95% öryggismörk	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,85 (0,73; 0,99)	
12 mánaða heildarlifun (%)**	39,2%	32,4%
Viðbótarmælibreytur og könnunarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi dauðsfalla (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	2,1	4,0
95% öryggismörk	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	1,10 (0,95; 1,26)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Fjöldi sjúklinga með staðfesta svörun (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% öryggismörk	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Fjöldi sjúklinga með stöðugan sjúkdóm (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Miðgildi í mánuðum***	21,7	7,4
95% öryggismörk	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

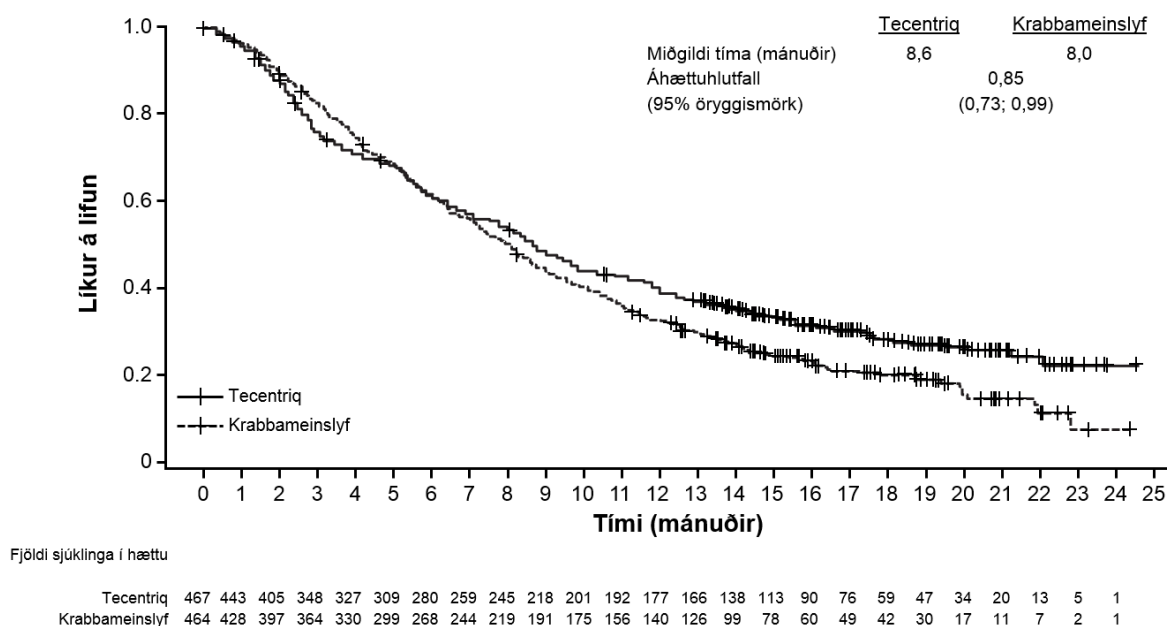
* Framkvæmd var greining á heildarlifun hjá öllum sjúklingum (all comer population), byggð á lagskiptu log-rank prófi, og er niðurstaðan eingöngu sýnd í lýsandi tilgangi (p=0,0378); samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisgreiningu er ekki hægt að líta svo á að p-gildi fyrir greiningu á heildarlifun hjá öllum sjúklingum sé tölfræðilega marktækt.

[†] Lagskipt eftir krabbameinslyfjameðferð (vinflúnín eða taxan), IC-stöðu (< 5% eða ≥ 5%), fjölda áhættuþátta með forspárgildi (0 eða 1-3) og meinvörpum í lifur (já eða nei).

** Byggt á Kaplan-Meier mati

*** Svörun var enn viðvarandi hjá 63% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk atezolizumab og 21% sjúklinga sem svöruðu meðferð í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir heildarlífur (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein, sem ekki hentuðu til meðferðar með cisplatíni, og sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg tveggja hópa klínísk rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, IMvigor210, var gerð hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein (einnig þekkt sem þekjufrumukrabbamein í þvagblöðru), langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum.

Alls voru 438 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og skipt í tvo hópa. Í hópi 1 voru sjúklingar með þvagfæraþekjukrabbamein, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru ekki gjaldgengir í eða hentuðu ekki fyrir krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cisplatín og sjúklingar sem sjúkdómurinn hafði versnað hjá a.m.k. 12 mánuðum eftir undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant) með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd. Í hópi 2 voru sjúklingar sem höfðu fengið a.m.k. eina krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd við þvagfæraþekjukrabbameini, langt gengnu og staðbundnu eða með meinvörpum eða þar sem sjúkdómurinn hafði versnað innan 12 mánaða eftir formeðferð eða viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum sem innihélt platínusambönd.

119 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi aldurs var 73 ár. Flestir sjúklingar voru karlkyns (81%) og meirihluti sjúklinga var af hvítum kynþætti (91%).

Í hópi 1 voru 45 sjúklingar (38%) með ECOG færnistuðul 0, 50 sjúklingar (42%) með ECOG færnistuðul 1 og 24 sjúklingar (20%) með ECOG færnistuðul 2, 35 sjúklingar (29%) með engan Bajorin áhættuþátt (ECOG færnistuðul ≥ 2 og meinvörp í innyflum), 66 sjúklingar (56%) með einn Bajorin áhættuþátt og 18 sjúklingar (15%) með tvo Bajorin áhættuþætti, 84 sjúklingar (71%) með skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] < 60 ml/mín), og 25 sjúklingar (21%) með meinvörp í lifur.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í hópi 1 var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum.

Frumgreining var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Miðgildi meðferðarlengdar var 15,0 vikur og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 8,5 mánuðir fyrir alla sjúklinga. Sýnt var fram á hlutlægt svörunarhlutfall sem skipti máli klínískt að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 viðmiðunum, en við samanburð við fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallið 10%, sem byggði á sögulegum gögnum, náðist ekki tölfræðileg marktækni varðandi aðalmælibreytuna. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1, var 21,9% (95% öryggismörk: 9,3; 40,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 5\%$, 18,8% (95% öryggismörk: 10,9; 29,0) fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $\geq 1\%$ og 19,3% (95% öryggismörk: 12,7; 27,6) fyrir alla. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla. Niðurstöður varðandi heildarlifun voru ekki tilbúnar og höfðu u.þ.b. 40% sjúklinga látist. Miðgildi lengdar heildarlifunar fyrir alla undirhópa sjúklinga (tjáning PD-L1 $\geq 5\%$ eða $\geq 1\%$) og fyrir alla var 10,6 mánuðir.

Uppfærð greining var gerð þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 1 var 17,2 mánuðir og er hún sýnd í töflu 5. Ekki náðist að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla.

Tafla 5: Samantekt á uppfærðum niðurstöðum varðandi verkun (IMvigor210-rannsóknin, hópur 1)

	Tjáning PD-L1 $\geq 5\%$ í IC	Tjáning PD-L1 $\geq 1\%$ í IC	Allir
Mælibreytur fyrir verkun			
Hlutlægt svörunarhlutfall, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Fjöldi sjúklinga sem svöruðu (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% öryggismörk	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Fjöldi sjúklinga með algera svörun (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% öryggismörk	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Fjöldi sjúklinga með hlutasvörun (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% öryggismörk	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
Lengd svörunar, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Sjúklingar með tilvik (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
Lifun án versnunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar (RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
Heildarlifun	n = 32	n = 80	n = 119
Sjúklingar með tilvik (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Heildarlifunarhlutfall eftir 1 ár (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC= frumur ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli; NE=ekki hægt að meta (not estimable);

RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

Þegar lokagreining hjá hópi 1 var framkvæmd var miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 96,4 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 12,3 mánuðir (95% öryggismörk: 6,0; 49,8) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna (sjúklingar sem lækningaleg ábending tekur til).

Í hópi 2 voru sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun staðfest hlutlægt svörunarhlutfall, sem metið var af óháðri matsnefnd samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum og hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt breyttum RECIST viðmiðum (Modified RECIST, mRECIST). 310 sjúklingar fengu meðferð með 1.200 mg skammti af atezolizumabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni. Frumgreining á hópi 2 var framkvæmd þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 24 vikur. Rannsóknin náði sameiginlegum meginmarkmiðum sínum í hópi 2 og sýndi fram á tölfræðilega marktækan mun á hlutlægu svörunarhlutfalli að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECISTv1.1 og að mati rannsakenda, samkvæmt mRECIST og fyrir fram skilgreinda viðmiðunarsvörunarhlutfallinu 10%, sem byggði á sögulegum gögnum.

Einnig var framkvæmd greining þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun í hópi 2 var 21,1 mánuðir. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 var 28,0% (95% öryggismörk: 19,5; 37,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 19,3% (95% öryggismörk: 14,2; 25,4) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 15,8% (95% öryggismörk: 11,9; 20,4) fyrir alla sjúklinga. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakenda samkvæmt mRECIST var 29,0% (95% öryggismörk: 20,4; 38,9) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 5\%$, 23,7% (95% öryggismörk: 18,1; 30,1) hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$ og 19,7% (95% öryggismörk: 15,4; 24,6) fyrir alla sjúklinga. Tíðni algerrar svörunar að mati óháðrar matsnefndar samkvæmt RECIST v1.1 fyrir alla sjúklinga var 6,1% (95% öryggismörk: 3,7; 9,4). Í hópi 2 náðist ekki að meta miðgildi lengdar svörunar fyrir neinn undirhópanna sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1 eða fyrir alla sjúklinga, en unnt var að gera það fyrir sjúklinga þar sem tjáning PD-L1 var $<1\%$ (13,3 mánuðir; 95% öryggismörk 4,2; NE). Heildarlifunarhlutfall eftir 12 mánuði var 37% fyrir alla sjúklinga.

Þegar lokagreining hjá hópi 2 var framkvæmd var miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 46,2 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 11,9 mánuðir (95% öryggismörk: 9,0; 22,8) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 5\%$ frumna, 9,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,1; 11,1) hjá sjúklingum sem tjá PD-L1 í $\geq 1\%$ frumna og 7,9 mánuðir (95% öryggismörk: 6,7; 9,3) hjá öllum sjúklingum.

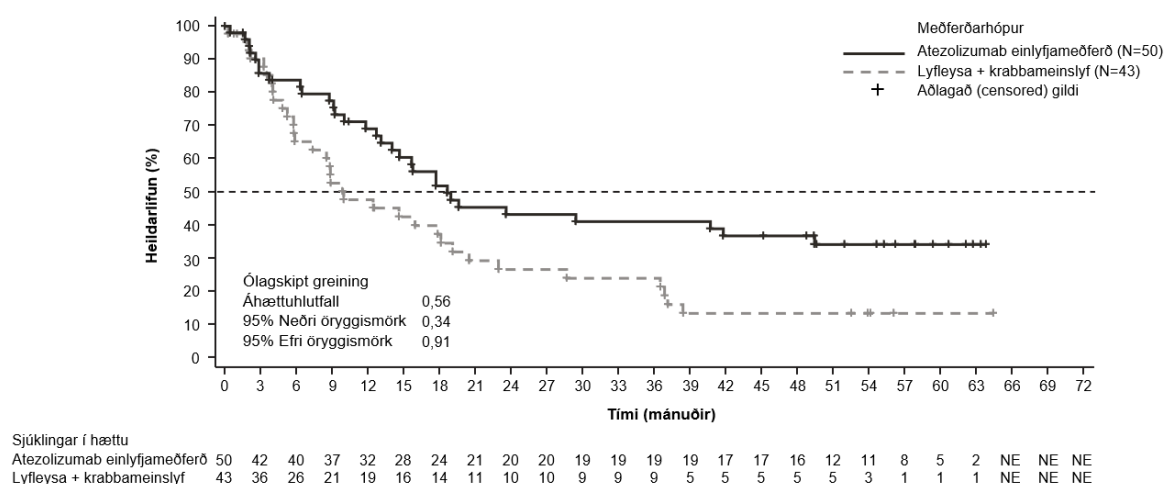
IMvigor130 (WO30070): III. stigs rannsókn á notkun atezolizumabs sem einlyfjameðferð og ásamt krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd hjá sjúklingum með ómeðhöndlað þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum

Fjölsetra, slembiröðuð, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, blinduð að hluta til (aðeins hópar A og C), IMvigor130, var framkvæmd til að leggja mat á verkun og öryggi við samsetta meðferð með atezolizumabi og krabbameinslyfi sem innihélt platínusambönd (þ.e. annað hvort cisplatín eða karbóplatín ásamt gemcitabíni), hópur A, eða einlyfjameðferð með atezolizumabi (hópur B, opinn hluti), borið saman við meðferð með lyfleysu og krabbameinslyfi sem innihélt platínusambönd (hópur C), hjá sjúklingum með þvagfæraþekjukrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda í hóp A, borið saman við hóp C, og heildarlifun í hóp A borið saman við hóp C og í hóp B borið saman við hóp C, með stigveldisaðferð. Munur á heildarlifun milli hóps A og hóps C var ekki tölfræðilega marktækur og því var ekki hægt að framkvæma frekari formlegar prófanir samkvæmt fyrirfram skilgreindri stigveldisröð prófana.

Á grundvelli ráðlegginga óháðrar gagnaefirlitsnefndar (independent Data Monitoring Committee) eftir skoðun gagna um lifun snemma í rannsóknarferlinu var hætt að taka sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 í litlum mæli (tjáning PD-L1 greindist hjá innan við 5% frumna ónæmiskerfisins með mótefnalitun með VENTANA PD-L1 [SP142] prófi) inn í einlyfjameðferð með atezolizumabi, eftir að í ljós kom að heildarlifun var styttr hjá þessum undirhóp, við greiningu sem ekki var skipulögð fyrirfram en gerð var snemma í rannsókninni, eftir að mikill meirihluti sjúklinganna hafði verið tekinn inn í hana.

Af 719 sjúklingum sem teknir voru inn í hópana sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi (n=360) og meðferð með krabbameinslyfjum eingöngu (n=359) voru 50 og 43 sjúklingar, í þeirri röð, ekki gjaldgengir til að fá cisplatín samkvæmt Galsky-viðmiðum og voru þeir með æxli sem tjáðu PD-L1 í miklum mæli ($\geq 5\%$ af frumum ónæmiskerfisins greindust jákvæðar fyrir PD-L1 með mótefnalitun með VENTANA PD-L1 [SP142] prófi). Í könnunargreiningu á þessum undirhóp sjúklinga var ólagskipt áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 0,56 (95% öryggismörk: 0,34; 0,91). Miðgildi heildarlifunar var 18,6 mánuðir (95% öryggismörk: 14,0; 49,4) hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með atezolizumabi, en 10,0 mánuðir (95% öryggismörk: 7,4; 18,1) hjá hópnum sem fékk meðferð með krabbameinslyfjum eingöngu (sjá mynd 2).

Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum sem ekki voru gjaldgengir til að fá cisplatín og voru með æxli með mikla tjáningu PD-L1 (hópur B borinn saman við hóp C)



Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Viðbótarmeðferð við lungnakrabbameini án meinvarpa sem ekki er af smáfrumugerð

Lyf til gjafar í bláæð

IMpower010-rannsóknin (GO29527): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem höfðu gengist undir skurðaðgerð og síðan krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni

Opin, fjölsetra, slembiröðuð III. stigs rannsókn, GO29527 (IMpower010), var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi við notkun atezolizumabs til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, á stigi IB (æxli ≥ 4 cm) - IIIA (samkvæmt stigunarkerfi Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. útgáfu).

Eftirtalin valviðmið skilgreina sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu sjúkdómsins, sem falla undir ábendinguna og endurspegla sjúklingaþýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA samkvæmt 7. útgáfu stigunarkerfisins:

Þvermál æxlis ≥ 5 cm; eða æxli af hvaða stærð sem er með útbreiðslu N1 eða N2; eða æxli sem eru ífarandi í vefi í brjóstholi (beint ífarandi í veggfleiðru (parietal pleura), brjóstvegg, þind, þindartaug, miðmætisfleiðru (mediastinal pleura), veggþynnu gollurshúss (parietal pericardium), miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol (vertebral body), kjöl (carina)); eða æxli sem ná til meginberkju < 2 cm frá kili án þess að ná til hans; eða æxli sem tengjast lungnahrúni (atelectasis) eða teppulungnabólgu (obstructive pneumonitis) í öllu lunganu; eða æxli með aðskilda æxlisnúta í sama lungnablaði (lobe) eða öðru lungnablaði sömu megin sem frumæxli.

Sjúklingar með útbreiðslu N2, með æxli sem voru ífarandi í miðmæti, hjarta, stórar æðar, barka, endurtekið í barkakýlistaug, vélinda, liðbol, kjöl, eða með aðskilda æxlisnúta í öðru lungnablaði sömu megin, voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Alls höfðu 1.280 sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina gengist undir algert brott nám æxlis og voru gjaldgengir til að fá allt að 4 lotur af krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni. Meðferðaráætlunum sem byggðu á cisplatíni er lýst í töflu 6.

Tafla 6: Meðferðaráætlanir við viðbótarmeðferð (IMpower010-rannsóknin)

Viðbótarkrabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni: Cisplatín 75 mg/m ² í bláæð á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu, ásamt einhverri eftirtalinnna meðferðaráætlana	Vinorelbín 30 mg/m ² í bláæð á dögum 1 og 8
	Docetaxel 75 mg/m ² í bláæð á degi 1
	Gemcitabín 1.250 mg/m ² í bláæð á dögum 1 og 8
	Pemetrexed 500 mg/m ² í bláæð á degi 1 (krabbamein sem ekki var af flöguþekjuuppruna (non-squamous))

Að lokinni krabbameinsmeðferð sem byggði á cisplatíni (allt að fjórum meðferðarlotum) var alls 1.005 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá atezolizumab (hópur A) eða bestu stuðningsmeðferð (hópur B). Atezolizumab var gefið með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti í 16 meðferðarlotum, í föstum skömmtum sem námu 1.200 mg, nema sjúkdómurinn tæki sig upp á ný eða eitúráhrif yrðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, sjúkdómsstigi, vefjafræði og tjáningu PD-L1.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsmæðisjúkdóm; höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun; höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun. Æxli voru metin við upphaf slembiraðaða hluta rannsóknarinnar og á 4 mánaða fresti fyrsta árið, eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 6 mánaða fresti þar til á ári 5, en árlega eftir það.

Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins hjá meðferðarþýðinu (ITT) við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í báðum meðferðarhópum. Miðgildi aldurs var 62 ár (á bilinu 26 til 84 ára) og 67% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (73%) en 24% voru af asískum kynstofni. Flestir sjúklingar reyktu eða höfðu reykt (78%) og ECOG-færnistuðull sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 0 (55%) eða 1 (44%). Alls voru 12% sjúklinga með sjúkdóm á stigi IB, 47% með sjúkdóm á stigi II og 41% með sjúkdóm á stigi IIIA. Hlutfall sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna var 55% og hlutfall sjúklinga með æxli sem tjáðu PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna var 26%, samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP263) prófi.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án sjúkdóms að mati rannsakanda. Lifun án sjúkdóms var skilgreind sem tíminn frá slembiröðun þar til eitthvað af neðantöldu kom fram: fyrsta staðfesta endurkoma sjúkdóms, nýtt frumkomið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem var, hvert þessara sem varð fyrst. Aðalmarkmið varðandi verkun var að meta lifun án sjúkdóms í þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna. Helstu viðbótarmarkmið varðandi verkun voru að meta lifun án sjúkdóms í þýði með sjúkdóm á stigi II – IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna og heildarlifun hjá meðferðarþýðinu (ITT).

Þegar áfangagreining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd náði rannsóknin aðalmarkmiði sínu. Í greiningu á sjúklingum með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umráðana í ALK (n = 209) sást lenging á lifun án sjúkdóms hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk bestu stuðningsmeðferð. Samræmi var í niðurstöðum þegar lokagreining á lifun án sjúkdóms var framkvæmd, en þá var miðgildi lengdar eftirfylgni 65 mánuðir.

Lykilniðurstöður varðandi verkun hvað varðaði lifun án sjúkdóms og heildarlifun hjá þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK, eru teknar saman í töflu 7. Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdóms er á mynd 3.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun hjá þýði með sjúkdóm á stigi II-III A, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK (IMpower010-rannsóknin)

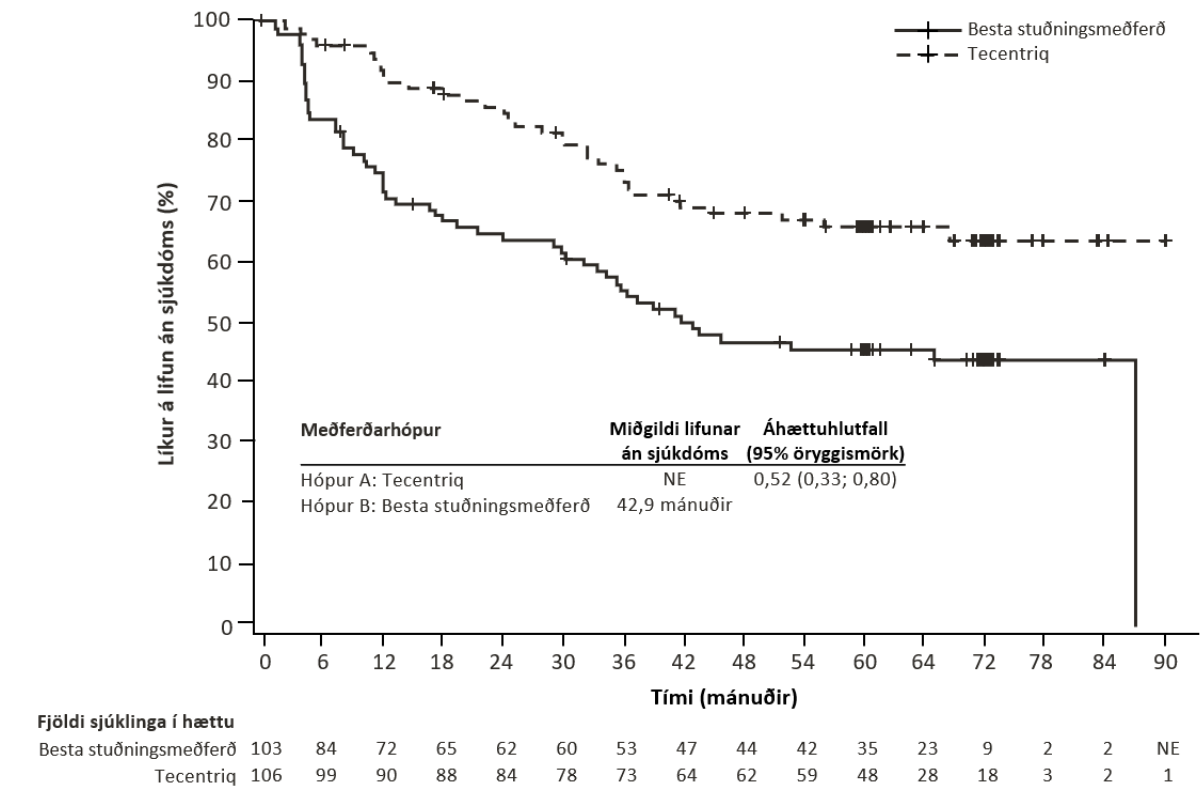
Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab)	Hópur B (Besta stuðningsmeðferð)
Lifun án sjúkdóms að mati rannsakanda*	n = 106	n = 103
Fjöldi tilvika (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Miðgildi lengdar lifunar án sjúkdóms (mánuðir)	NE	42,9
95% öryggismörk	(NE)	(32,0; NE)
Lagskipt† áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,52 (0,33; 0,80)	
Heildarlifun*	n = 106	n = 103
Fjöldi tilvika (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Miðgildi lengdar heildarlifunar (mánuðir)	NE	87,1
95% öryggismörk	(NE)	(72,0; NE)
Lagskipt† áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,47 (0,28; 0,80)	

NE = ekki unnt að meta

* Uppfærð greining á lifun án sjúkdóms og heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 26. janúar 2024

† Lagskipt eftir stigi, kyni og vefjafræðilegum einkennum.

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án sjúkdóms hjá þýði með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK (IMpower010-rannsóknin)



Sú bæting á lifun án sjúkdóms sem sást hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk bestu stuðningsmeðferð, sást með svipuðum hætti hjá meirihluta fyrirfram skilgreindra undirhópa þýðisins með sjúkdóm á stigi II - IIIA, sem tjáði PD-L1 á $\geq 50\%$ æxlisfrumna en var án

stökkbreytinga í EGFR og umraðana í ALK, sem innihélt bæði sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna (non-squamous) (ólagskipt áhættuhlutfall 0,40; 95% öryggismörk: 0,23; 0,70; miðgildi lifunar án sjúkdóms NE borið saman við 36,8 mánuði) og sjúklinga með lungnakrabbamein af flöguþekjuuppruna sem ekki var af smáfrumugerð (squamous) (ólagskipt áhættuhlutfall 0,67; 95% öryggismörk: 0,34; 1,32; ekki var unnt að meta miðgildi lifunar án sjúkdóms).

Fyrstavalmsmeðferð við langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

Lyf til gjafar í bláæð

IMpower150 (GO29436): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum, þar sem lyfið var gefið ásamt paclitaxeli og karbóplatíni, með eða án bevacizúmabs

Opin, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn, IMpower150, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt paclitaxeli og karbóplatíni, með eða án bevacizúmabs, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi eða voru með greinilega æxlisferð í stórar æðar í brjóstholi eða lungnaskemmdir með tærum holrúmunum samkvæmt myndgreiningu. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti eftir það. Sýni úr æxlum voru metin með tilliti til tjáningar PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa með tilliti til tjáningar PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér á eftir.

Alls voru 1.202 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og var þeim slembiraðað (1:1:1) til að fá meðferð samkvæmt einhverri áætlananna sem lýst er í töflu 8. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC).

Tafla 8: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower150)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg líkamsþyngdar)

^a Atezolizumab er gefið þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur að mati rannsakanda

^b Upphafsskammtur af paclitaxeli fyrir sjúklinga af asískum kynþætti var 175 mg/m² vegna meiri heildartíðni eitúráhrifa á blóðmynd hjá sjúklingum frá Asíulöndum, borið saman við sjúklinga frá öðrum löndum

^c Paclitaxel og karbóplatín eru gefin þar til lokið hefur verið 4 eða 6 meðferðarlotum eða sjúkdómurinn versnar eða eitúráhrif verða óásættanleg, hvað af þessu sem gerist fyrst

^d Bevacizumab er gefið þar til sjúkdómurinn versnar eða eitúráhrif verða óásættanleg

Í rannsóknarþýðinu voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í öllum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu 31 til 90) og

60% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (82%). U.þ.b. 10% sjúklinga voru með þekktar stökkbreytingar í EGFR, 4% voru með þekktar umraðanir í ALK, 14% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (80%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (43%) eða 1 (57%). Hjá 51% sjúklinganna tjáðu æxlin PD-L1 $\geq 1\%$ á krabbameinsfrumum (TC) eða $\geq 1\%$ á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og hjá 49% sjúklinganna tjáðu æxlin PD-L1 $< 1\%$ á TC eða $< 1\%$ á IC.

Þegar lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum 15,3 mánuðir. Í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, þ.m.t. sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, sem hefði átt að meðhöndla fyrst með týrosínkínasahemlum, var sýnt fram á lengda lifun án versnunar sjúkdóms sem skipti máli klínískt í hóp B, borið saman við hóp C (áhættuhlutfall var 0,61, 95% öryggismörk: 0,52; 0,72; miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 8,3 mánuðir borið saman við 6,8 mánuði).

Þegar áfangagreining á heildarlifun var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum 19,7 mánuðir. Lykilniðurstöður þessarar greiningar og uppfærðar greiningar á lifun án versnunar sjúkdóms hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla eru teknar saman í töflum 9 og 10. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla er sýnt á mynd 4. Á mynd 5 eru teknar saman niðurstöður varðandi heildarlifun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og undirhópum sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1. Uppfærðar niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms eru einnig sýndar á myndum 6 og 7.

Tafla 9: Samantekt uppfærðra niðurstaðna varðandi verkun hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (IMpower150)

Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)	Hópur B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)	Hópur C (bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplatín)
Viðbótarmælibreytur[#]			
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Fjöldi tilvika (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,7	8,4	6,8
95% öryggismörk	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-gildi ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	24	38	20
Áfangagreining á heildarlifun*	n = 402	n = 400	n = 400
Fjöldi dauðsfalla (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	19,5	19,8	14,9
95% öryggismörk	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-gildi ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-mánaða heildarlifun (%)	84	85	81
12-mánaða heildarlifun (%)	66	68	61
Besta heildarsvörun að mati rannsakanda³* (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% öryggismörk	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Fjöldi með algera svörun (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Miðgildi í mánuðum	8,3	11,5	6,0
95% öryggismörk	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun og voru þær greindar í þýði af villigerð (wild-type) sem ætlunin var að meðhöndla, þ.e. sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR og umraðanir í ALK voru útilokaðir.

¹ Byggt á lagskiptu log-rank prófi

² Til upplýsinga; samanburður milli hópa B og C og milli hópa A og C í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla hefur ekki enn verið prófaður formlega samkvæmt fyrirfram ákveðinni stigveldisgreiningu

³ Besta heildarsvörun fyrir algera svörun og hlutasvörun

[‡] Lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

[^] Hópur C er samanburðarhópur fyrir áhættuhlutfall í öllum tilvikum

* Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms og áfangagreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 22. janúar 2018

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

Tafla 10: Samantekt uppfærðra niðurstaðna varðandi samanburð á verkun hjá hópum A og B í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) (IMpower150)

Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + Paclitaxel + Karbóplátín)	Hópur B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Karbóplátín)
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Fjöldi tilvika (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,7	8,4
95% öryggismörk	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-gildi ^{1,2}	< 0,0001	
Áfangagreining á heildarlifun*	n = 402	n = 400
Fjöldi dauðsfalla (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	19,5	19,8
95% öryggismörk	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-gildi ^{1,2}	0,3000	

¹ Byggt á lagskiptu log-rank prófi

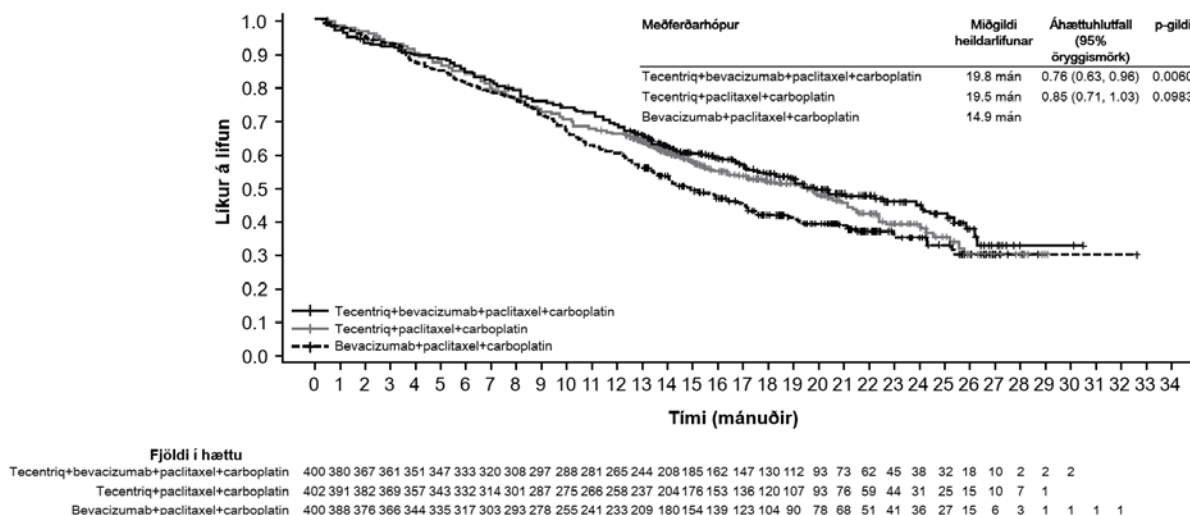
² Til upplýsinga; samanburður milli hóp A og B í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla var ekki tekinn með í fyrirfram ákveðinni stigveldisgreiningu

[‡] Lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

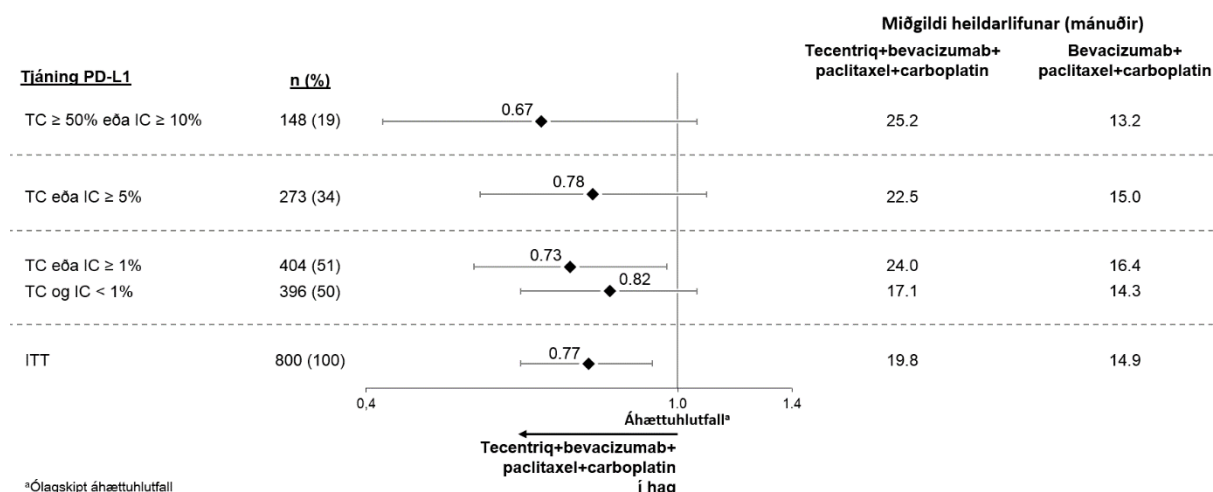
* Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms og áfangagreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 22. janúar 2018

^ Hópur A er samanburðarhópur fyrir áhættuhlutfall í öllum tilvikum

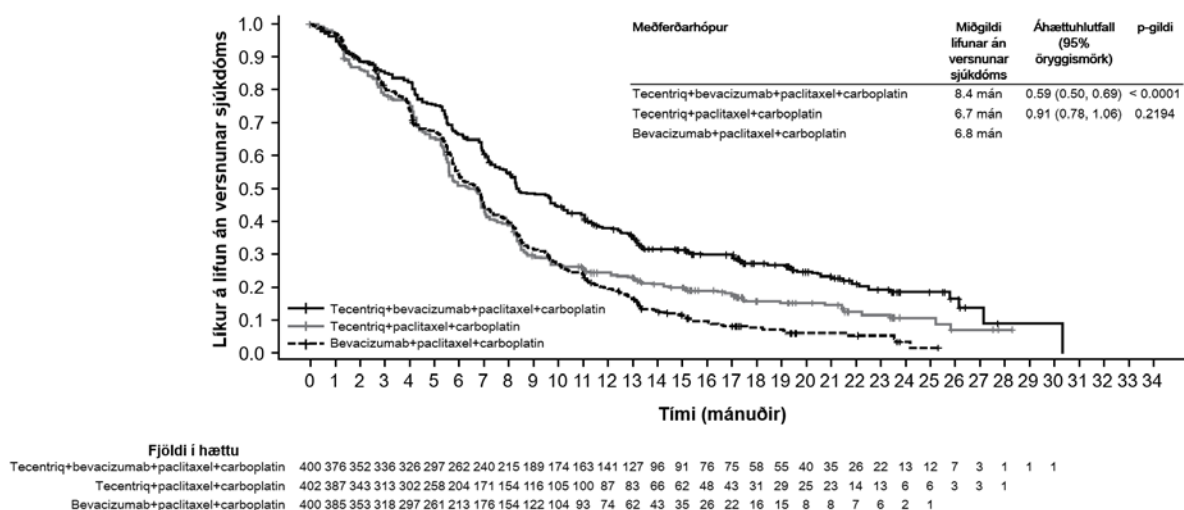
Mynd 4: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (IMpower150-rannsóknin)



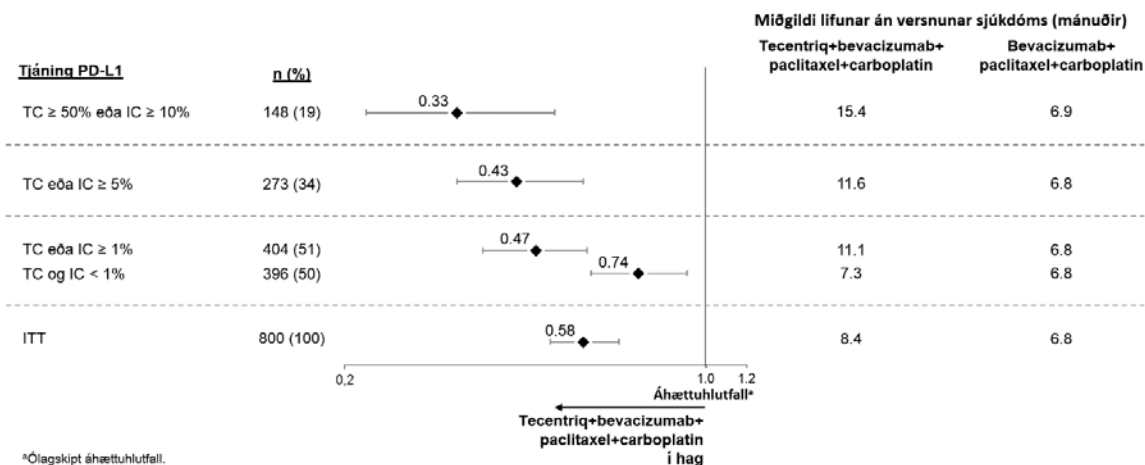
Mynd 5: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, hópur B borinn saman við hóp C (IMpower150-rannsóknin)



Mynd 6: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versunar sjúkdóms í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (IMpower150-rannsóknin)



Mynd 7: Forest-graf yfir lifun án versunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla, hópur B borinn saman við hóp C (IMpower150-rannsóknin)



Samanburður á hópum B og C í fyrirfram skilgreindri greiningu á undirhópum í áfangagreiningunni á heildarlifun sýndi ávinning varðandi heildarlifun fyrir sjúklinga með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (áhættuhlutfall var 0,54, 95% öryggismörk: 0,29; 1,03; miðgildi heildarlifunar náðist ekki að meta borið saman við 17,5 mánuði) og meinvörp í lifur (áhættuhlutfall var 0,52, 95% öryggismörk: 0,33; 0,82; miðgildi heildarlifunar 13,3 borið saman við 9,4 mánuði). Ávinningur varðandi lifun án versunar sjúkdóms sást einnig hjá sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (áhættuhlutfall var 0,55, 95% öryggismörk: 0,35; 0,87; miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 10,0 borið saman við 6,1 mánuð) og meinvörp í lifur (áhættuhlutfall var 0,41, 95% öryggismörk: 0,26; 0,62; miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 8,2 borið saman við 5,4 mánuði). Niðurstöður varðandi heildarlifun voru svipaðar fyrir sjúklinga <65 ára og ≥65 ára. Gögn um sjúklinga ≥75 ára eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp. Formleg tölfræðileg prófun var ekki áætluð fyrir neina greiningu á undirhópum.

IMpower130 (GO29537): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum, þar sem lyfið var gefið ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni

Opin, slembiröðuð III. stigs rannsókn, GO29537 (IMpower130), var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli og karbóplatíni, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð eða flöguþekjuuppruna, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum. Sjúklingar með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK þurftu áður að hafa fengið meðferð með týrosínkínasahemlum.

Sjúklingar voru stigaðir samkvæmt AJCC-kvarðanum (American Joint Committee on Cancer) 7. útgáfu. Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun eða voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi. Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með CD137-örvum eða meðferð sem grípur inn í stjórnferla ónæmiskerfisins (immune checkpoint blockade therapies) (meðferð með and-PD-1 og and-PD-L1 mótefnum) voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Þó mátti taka sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð með and-CTLA-4 mótefnum inn í rannsóknina, að því tilskildu að þeir hefðu fengið síðasta skammt a.m.k. 6 vikum fyrir slembiröðun og væru ekki með sögu um alvarlegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir af and-CTLA-4 mótefnum (3. eða 4. stigs samkvæmt NCI CTCAE). Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir meðferðarlötu 1 og síðan á 9 vikna fresti eftir það. Sýni úr æxlum voru metin með tilliti til tjáningar PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) og niðurstöðurnar notaðar til að skilgreina undirhópa með tilliti til tjáningar PD-L1, fyrir greiningar sem lýst er hér á eftir.

Sjúklingar, þ.m.t. þeim sem voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, voru teknir inn í rannsóknina og slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá meðferð samkvæmt annarri hvorri áætlananna sem lýst er í töflu 11. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, meinvörpum í lifur og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC). Sjúklingar sem fengu meðferð B gátu víxlað yfir í einlyfjameðferð með atezolizumab eftir að sjúkdómurinn versnaði.

Tafla 11: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower130)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	Atezolizumab (1.200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karbóplatín (AUC 6) ^c	Besta stuðningsmeðferð eða pemetrexed

^a Atezolizumab er gefið þar til klínískur ávinningur næst ekki lengur að mati rannsakanda

^b Nab-paclitaxel er gefið á dögum 1, 8 og 15 í hverri meðferðarlotu

^c Nab-paclitaxel og karbóplatín eru gefin þar til lokið hefur verið 4 til 6 meðferðarlotum eða sjúkdómurinn versnar eða eiturráhrif verða óásættanleg, hvað af þessu sem gerist fyrst

Í rannsóknarþýðinu sem skilgreint var sem þýði án stökkbreytinga sem ætlunin var að meðhöndla (intent to treat, wild-type; ITT-WT) (n=679) voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 18 til 86). Meirihluti sjúklinga var karlkyns (59%) og hvítur (90%). 14,7% voru með meinvörp í lifur við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (90%). Meirihluti sjúklinganna var með ECOG-færnistuðul 1 við upphaf rannsóknarinnar (59%) og u.þ.b. 52% sjúklinganna voru með tjáningu PD-L1 <1%. Af 107 sjúklingum í hóp B sem voru með stöðugan sjúkdóm, hlutasvörun eða algera svörun eftir innleiðslumeðferðina skiptu 40 yfir í viðhaldsmeðferð með pemetrexed.

Frumgreining var framkvæmd á niðurstöðum frá öllum sjúklingum, að undanskildum sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK, og voru þeir skilgreindir sem þýði án stökkbreytinga sem ætlunin var að meðhöndla (intent to treat, wild-type; ITT-WT) (n=679). Miðgildi lengdar eftirfylgni með sjúklingum var 18,6 mánuðir og var sýnt fram á lengda heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms í hópnum sem fékk atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín, borið saman við viðmiðunarhópinn. Helstu niðurstöður eru teknar saman í töflu 12, Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun er á mynd 8 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er á mynd 10. Niðurstöður könnunargreiningar á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms, greint eftir tjáningu PD-L1, eru teknar saman á myndum 9 og 11, í þeirri röð. Hjá sjúklingum með meinvörp í lifur var hvorki heildarlifun né lifun án versnunar sjúkdóms lengri hjá þeim sem fengu atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín, borið saman við þá sem fengu nab-paclitaxel og karbóplatín (áhættuhlutfall 0,93, 95% öryggismörk: 0,59; 1,47 fyrir lifun án versnunar sjúkdóms og áhættuhlutfall 1,04, 95% öryggismörk: 0,63; 1,72 fyrir heildarlifun).

59% sjúklinga sem fengu nab-paclitaxel og karbóplatín fengu einhvers konar ónæmismeðferð gegn krabbameini eftir að sjúkdómurinn versnaði, þ.m.t. víxlun yfir í meðferð með atezolizumabi (41% allra sjúklinga), borið saman við 7,3% sjúklinga sem fengu atezolizumab, nab-paclitaxel og karbóplatín.

Í könnunargreiningu með lengri eftirfylgni (miðgildi: 24,1 mánuðir) var miðgildi lengdar heildarlifunar í báðum hópunum óbreytt frá frumgreiningu og var áhættuhlutfall = 0,82 (95% öryggismörk: 0,67; 1,01).

Tafla 12: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá ITT-WT þýðinu sem lá til grundvallar frumgreiningu í IMpower130-rannsókninni (primary analysis population)

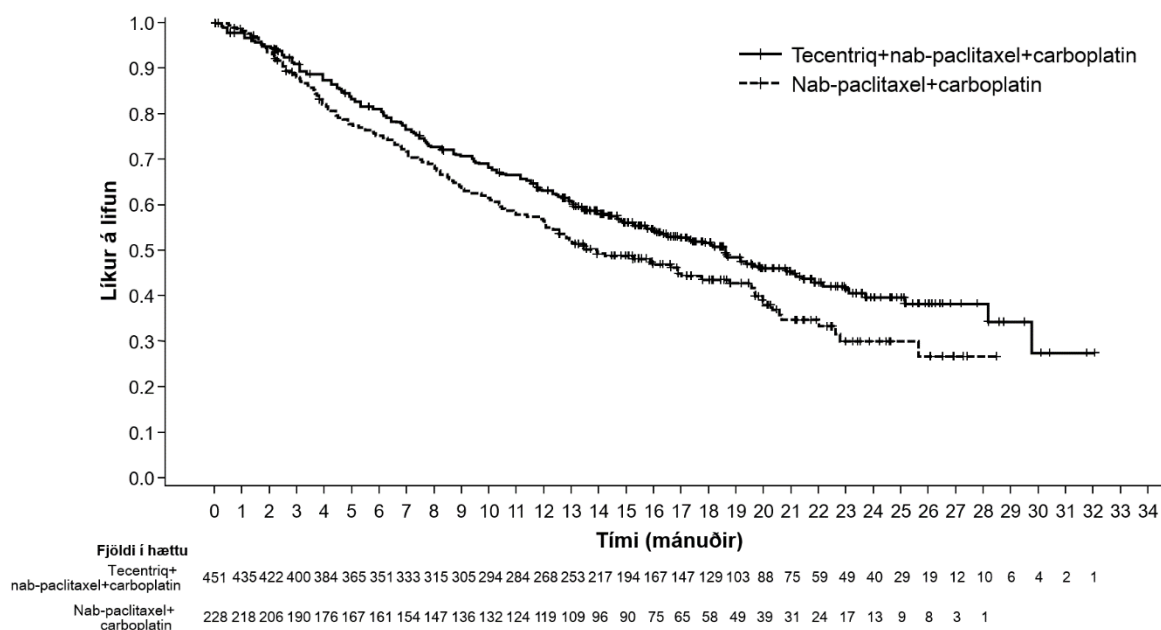
Mælibreyta fyrir verkun	Hópur A Atezolizumab + nab-paclitaxel + karbóplatín	Hópur B Nab-paclitaxel + karbóplatín
Sameiginlegar aðalmælibreytur		
Heildarlifun	n=451	n=228
Fjöldi dauðsfalla (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	18,6	13,9
95% öryggismörk	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-gildi	0,033	
12 mánaða heildarlifun (%)	63	56
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Fjöldi tilvika (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,0	5,5
95% öryggismörk	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-gildi	< 0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	29%	14%
Aðrar mælibreytur		
Hlutlægt svörunartíðni að mati rannsakanda (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Staðfestur fjöldi sem svaraði meðferð (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% öryggismörk	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Fjöldi með algera svörun (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Miðgildi í mánuðum	8,4	6,1
95% öryggismörk	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

[‡] Lagskipt eftir kyni og tjáningu PD-L1 á krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC)

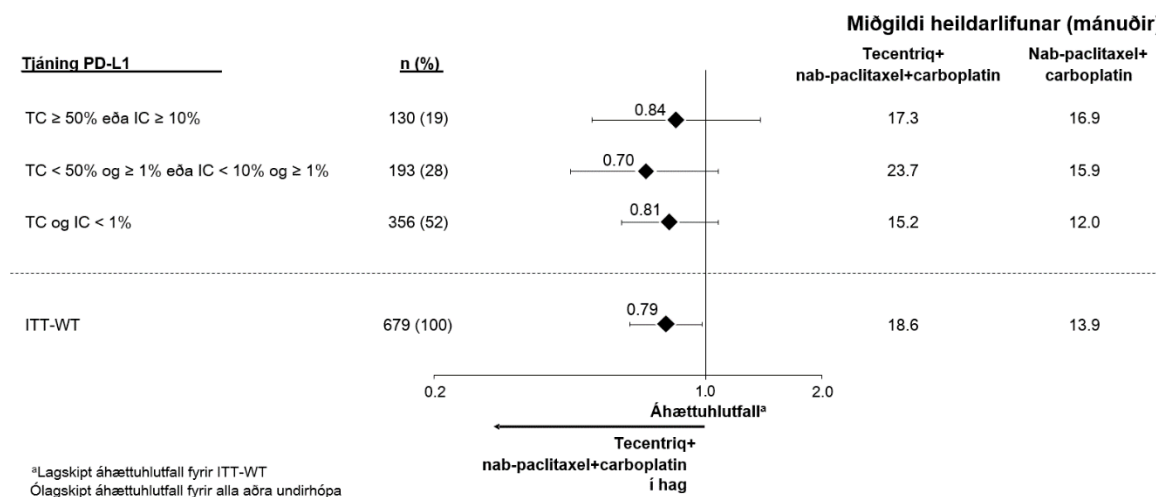
[^] Staðfest hlutlægt svörunartíðni og lengd svörunar eru könnunarmælibreytur

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

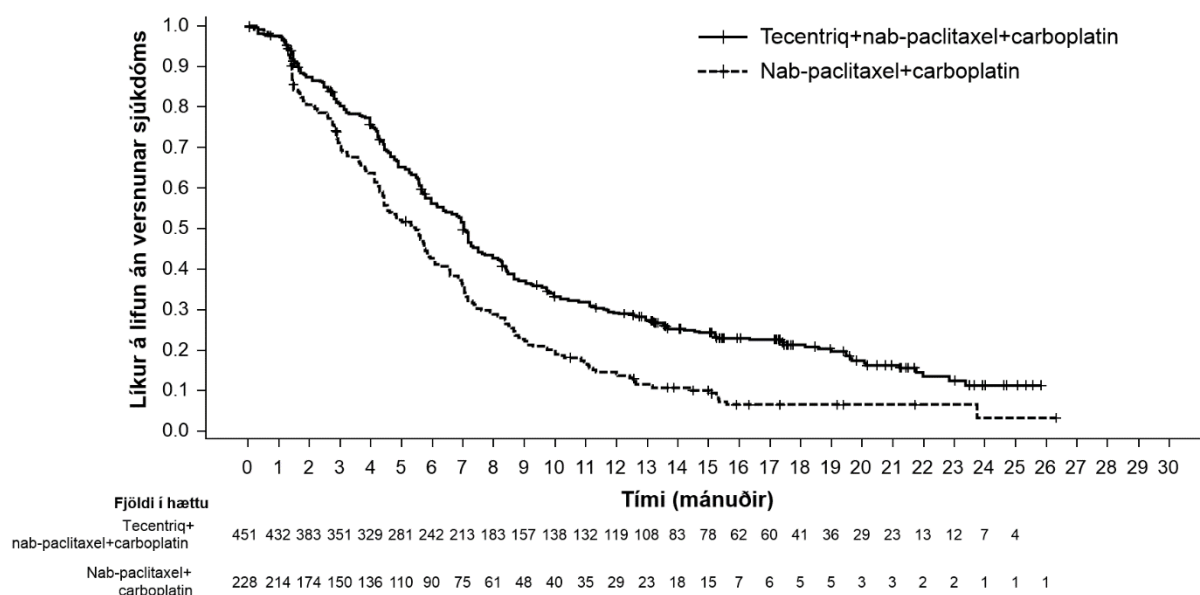
Mynd 8: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun (IMpower130-rannsóknin)



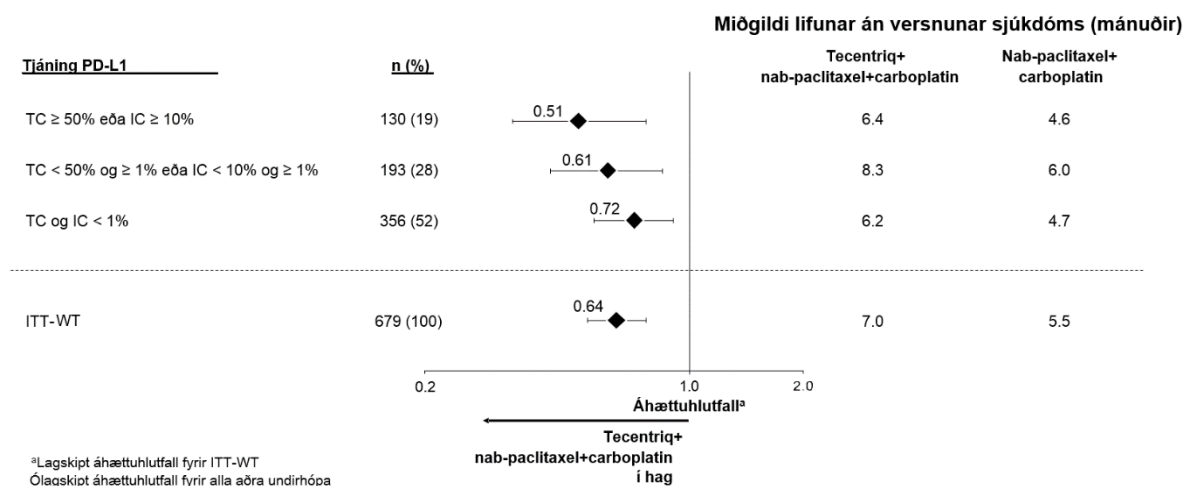
Mynd 9: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 (IMpower130-rannsóknin)



Mynd 10: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (IMpower130-rannsóknin)



Mynd 11: Forest-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms eftir tjáningu PD-L1 (IMpower130-rannsóknin)



IMpower110 (GO29431): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf

Opin, fjölsetra, slembiröðuð III. stigs rannsókn, IMpower110, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs hjá sjúklingum með lungnakrabbamein með meinvörpum sem ekki var af smáfrumugerð, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf. Sjúklingarnir voru með tjáningu PD-L1 á $\geq 1\%$ æxlisfrumna (tumour cells, TC) (PD-L1 litaðist á $\geq 1\%$ æxlisfrumna) eða $\geq 1\%$ ónæmisfrumna (immune cells, IC) (PD-L1 litaðist á ífarandi frumum ónæmiskerfisins á $\geq 1\%$ af æxlissvæðinu) samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP142) prófinu.

Alls var 572 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab (hópur A) eða krabbameinslyf (hópur B). Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skömmtum með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til ekki var lengur klínískur ávinningur af meðferðinni að mati rannsakanda eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Meðferðaráætlunum með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 13. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, ECOG færnistuðli, vefjafræði og tjáningu PD-L1 á æxlisfrumum (TC) og ónæmisfrumum sem voru ífarandi í ækli (IC).

Tafla 13: Meðferðaráætlanir með krabbameinslyfjum (IMpower110)

Meðferðar- áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar eða sex 21 dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21 dags lotur)
B (krabbamein ekki af flögu- þekjuuppruna)	Cisplatín ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) EÐA carboplatín ^a (AUC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (krabbamein af flöguþekju- uppruna)	Cisplatín ^a (75 mg/m ²) + gemcitabín ^{a,c} (1.250 mg/m ²) EÐA carboplatín ^a (AUC 5) + gemcitabín ^{a,c} (1.000 mg/m ²)	Besta stuðningsmeðferð ^d

^a Cisplatín, carboplatín, pemetrexed og gemcitabín voru gefin þar til 4 eða 6 meðferðarlotum hafði verið lokið, sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram

^b Pemetrexed var gefið sem viðhaldsmeðferð á 21 dags fresti þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram

^c Gemcitabín var gefið á dögum 1 og 8 í hverri meðferðarlotu

^d Ekki var leyfilegt að skipta úr samanburðarhópnum (krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd) í hópinn sem fékk atezolizumab (hóp A)

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku ef þeir voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm; höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 28 daga fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk (systemic) ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, eða voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með tjáningu PD-L1 á $\geq 1\%$ af TC eða $\geq 1\%$ af IC, sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=554), voru svipaðir í báðum meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 64,5 ár (á bilinu 30 til 87 ára) og 70% sjúklinganna voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (84%) eða asískum kynstofni (14%). Flestir sjúklingar reyktu eða höfðu reykt (87%) og ECOG færnistuðull sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar var 0 (36%) eða 1 (64%). Alls voru 69% sjúklinga með krabbamein sem ekki var af flöguþekjuuppruna og 31% sjúklinga með krabbamein af flöguþekjuuppruna. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar sjúklinga með mikla tjáningu PD-L1 (PD-L1 á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC), sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=205), voru almennt í samræmi við heildarrannsóknarþýðið og svipaðir í báðum meðferðarhópnum.

Aðalmælibreytan var heildarlifun. Þegar áfangagreining á heildarlifun var framkvæmd kom í ljós tölfraðilega marktækur ávinningur varðandi heildarlifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, sem ekki voru með stökkbreytingar í EGFR eða umraðanir í ALK (n=205), sem var slembiraðað til að fá atezolizumab (hópur A), borið saman við sjúklinga sem fengu krabbameinslyf (hópur B) (áhættuhlutfall 0,59; 95% öryggismörk: 0,40; 0,89; miðgildi heildarlifunar 20,2 mánuðir borið saman við 13,1 mánuði), með tvíhliða p-gildi 0,0106. Miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1 var 15,7 mánuðir.

Í könnunargreiningu á heildarlifun með lengri eftirfylgni (miðgildi: 31,3 mánuðir) hjá þessum sjúklingum var miðgildi heildarlifunar í hópnum sem fékk atezolizumab óbreytt frá fyrstu áfangagreiningu á heildarlifun (20,2 mánuðir), en var 14,7 mánuðir í hópnum sem fékk krabbameinslyf (áhættuhlutfall 0,76; 95% öryggismörk: 0,54; 1,09). Lykilniðurstöður könnunargreiningarinnar eru teknar saman í töflu 14. Kaplan-Meier gröf fyrir heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1 eru á myndum 12 og 13. Hærra hlutfall sjúklinga lést innan fyrstu 2,5 mánaðanna í hópnum sem fékk atezolizumab (16/107; 15,0%) en í hópnum sem fékk krabbameinslyf (10/98; 10,2%). Ekki tókst að greina neina sértæka þætti sem tengdust þessum snemmkomnu dauðsföllum.

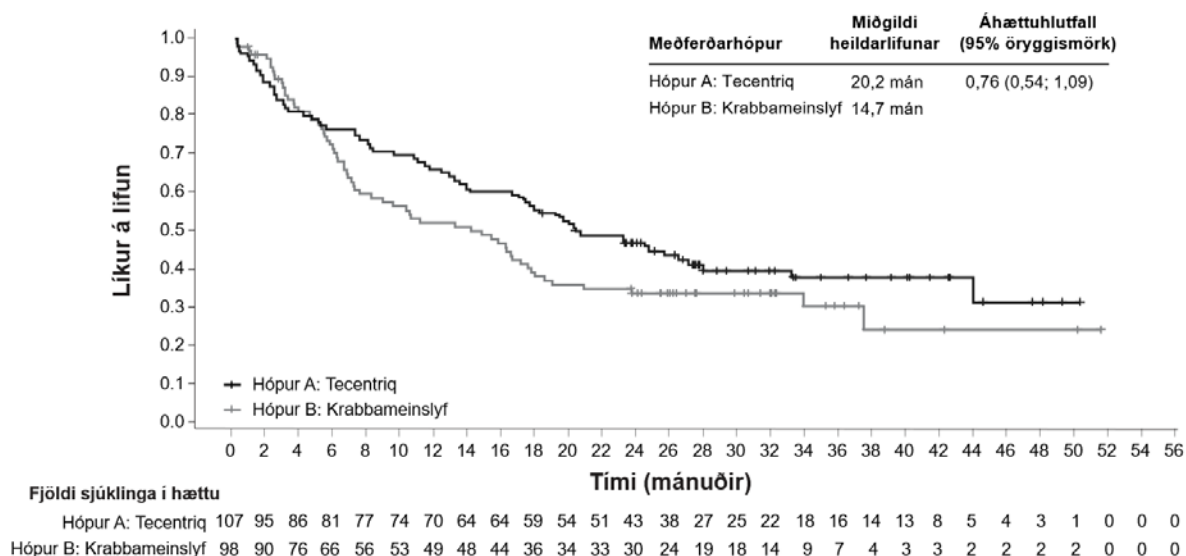
Tafla 14: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab)	Hópur B (Krabbameinslyf)
Aðalmælibreyta		
Heildarlifun	n = 107	n = 98
Fjöldi dauðsfalla (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	20,2	14,7
95% öryggismörk	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)		0,76 (0,54; 1,09)
12 mánaða lifun (%)	66,1	52,3
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Fjöldi tilvika (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	8,2	5,0
95% öryggismörk	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)		0,59 (0,43; 0,81)
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	39,2	19,2
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% öryggismörk	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Fjöldi með algera svörun (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Miðgildi í mánuðum	38,9	8,3
95% öryggismörk	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

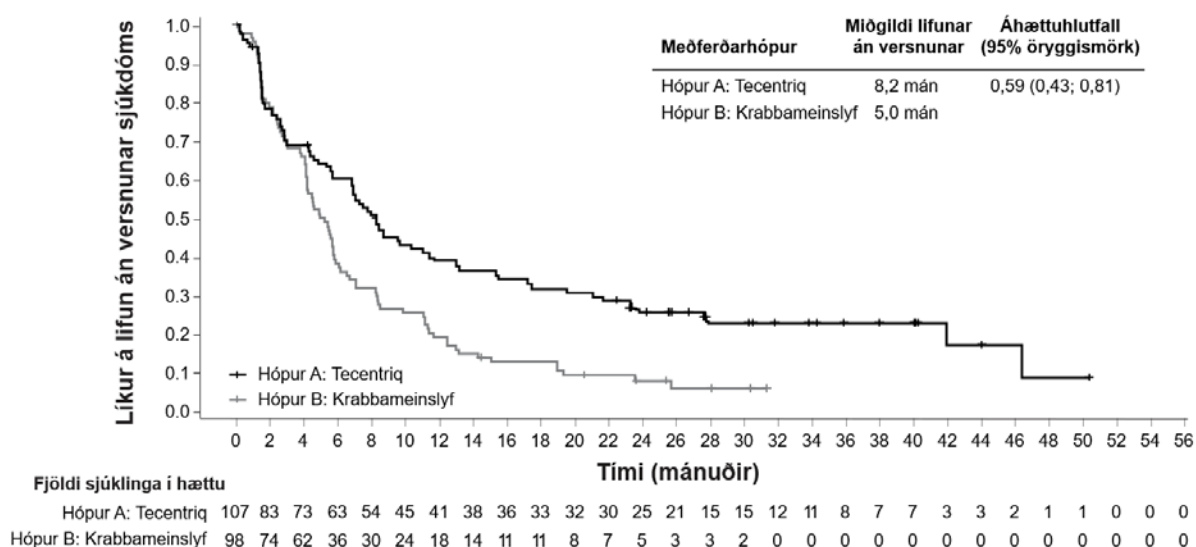
[‡] Lagskipt eftir kyni og ECOG færnistuðli (0 eða 1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; NE = ekki hægt að meta.

Mynd 12: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)



Mynd 13: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með mikla tjáningu PD-L1, á $\geq 50\%$ af TC eða $\geq 10\%$ af IC (IMpower110-rannsóknin)



Ávinningur varðandi heildarlifun sem sást hjá hópnum sem fékk atezolizumab, borið saman við hópinn sem fékk krabbameinslyf, var eins hjá öllum undirhópum sjúklinga með mikla tjáningu PD-L1, þ.m.t. bæði sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og ekki var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall: 0,62; 95% öryggismörk: 0,40; 0,96; miðgildi heildarlifunar 20,2 mánuðir, borið saman við 10,5 mánuði) og sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, en var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall: 0,56; 95% öryggismörk: 0,23; 1,37; miðgildi heildarlifunar náðist ekki, borið saman við 15,3 mánuði). Gögn um sjúklinga ≥ 75 ára og sjúklinga sem aldrei höfðu reykt eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þessa undirhópa.

IPSOS rannsóknin (MO29872): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, staðbundið, langt gengið og óskurðtækt eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð en eru ekki gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd

Opin, slembiröðuð, III. stigs samanburðarrannsókn, MO29872 (IPSOS), var gerð til að meta verkun og öryggi við meðferð með atezolizumabi, borið saman við einlyfjameðferð með krabbameinslyfi (vinorelbin eða gemcitabin, að vali rannsakanda) hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, langt gengið eða endurkomið (stig IIIB [samkvæmt 7. útgáfu AJCC], sem ekki hentaði fyrir fjölþætta meðferð (multimodality treatment)) eða með meinvörpum (stig IV) sem ekki höfðu áður fengið meðferð en eru ekki taldir gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd.

Eftirtalin valviðmið skilgreina sjúklinga sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda platínusambönd, sem falla undir ábendinguna: Sjúklingar >80 ára, eða með ECOG færnistuðul 3, eða sjúklingar með ECOG færnistuðul 2 og með samhliða sjúkdóma sem skiptu máli, eða eldri (≥ 70 ára) með samhliða sjúkdóma sem skiptu máli. Samhliða sjúkdómar sem skiptu máli eru hjartasjúkdómar, taugasjúkdómar, geðraskanir, æðasjúkdómar, nýrnasjúkdómar, efnaskipta- eða næringarsjúkdómar eða lungnasjúkdómar þar sem ekki á að beita meðferð með platínusamböndum, að mati læknisins sem annast meðferðina.

Sjúklingar yngri en 70 ára með ECOG færnistuðul 0 eða 1; sjúklingar með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi; sjúklingar sem höfðu fengið lifandi, veikluð bóluefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun og sjúklingar sem höfðu fengið altæk ónæmisörvandi eða ónæmisbælandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar með stökkbreytingar í

EGFR eða umraðanir í ALK voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Gjaldgengi sjúklinga til þátttöku í rannsókninni var óháð PD-L1 stöðu í æxlum þeirra.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annað hvort atezolizumab (hópur A) eða krabbameinslyf (hópur B). Atezolizumab var gefið í föstum 1.200 mg skammti með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Meðferðaráætlunum með krabbameinslyfjum er lýst í töflu 15. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir vefjafræðilegri flokkun (flöguþekja/ekki flöguþekja), tjáningu PD-L1 (PD-L1 IHC staða samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP142) prófi: TC3 eða IC3 borið saman við TC0/1/2 og IC0/1/2 eða óþekkt) og meinvörpum í heila (já/nei).

Tafla 15: Meðferðaráætlanir (IPSOS)

Meðferðaráætlun	
A	Atezolizumab 1.200 mg með innrennsli í bláæð á degi 1 í hverri 21 dags meðferðarlotu.
B	Vinorelbin: 25-30 mg/m ² með innrennsli í bláæð eða 60-80 mg/m ² til inntöku á dögum 1 og 8 í hverri 21 dags meðferðarlotu eða á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu eða vikulega, eða Gemcitabin: 1.000-1.250 mg/m ² með innrennsli í bláæð á dögum 1 og 8 í hverri 21 dags meðferðarlotu eða á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

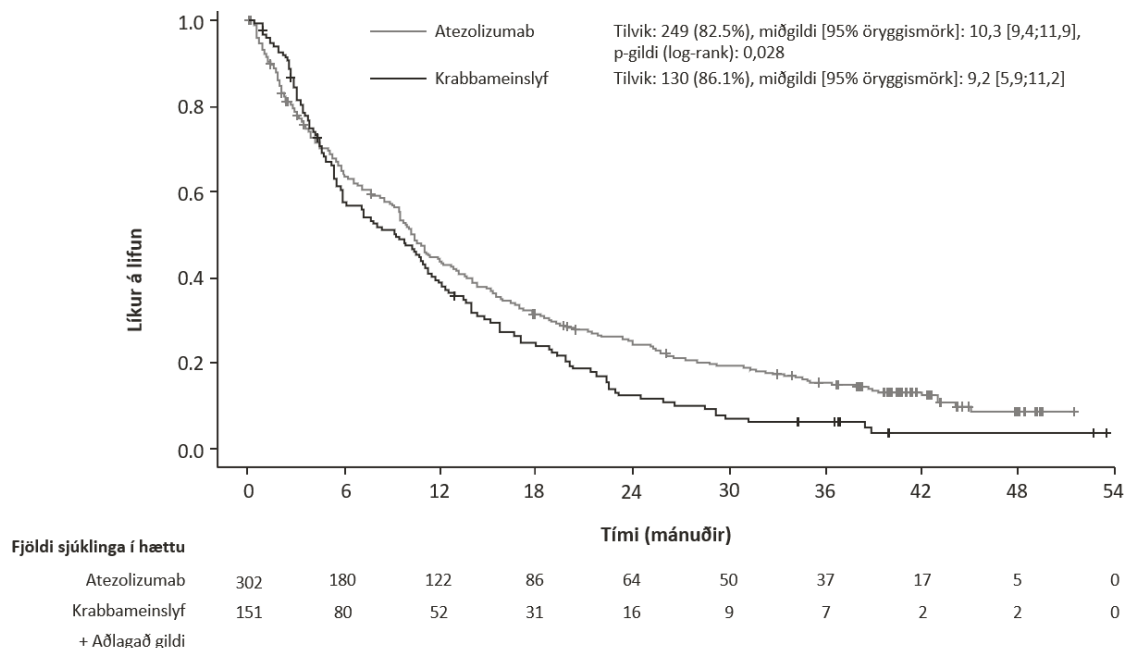
Alls voru 453 sjúklingar teknir inn í rannsóknina (meðferðarþýði, ITT). Sjúklingar í þýðinu voru aðallega af hvítum kynstofni (65,8%) og karlkyns (72,4%). Miðgildi aldurs sjúklinga var 75 ár og 72,8% sjúklinga voru 70 ára eða eldri. ECOG færnistuðull var 0 hjá 1,5% sjúklinga, 1 hjá 15,0% sjúklinga, 2 hjá 75,9% sjúklinga og 3 hjá 7,5% sjúklinga. Alls voru 13,7% sjúklinganna með sjúkdóm á stigi IIIB sem ekki hentaði fyrir fjölþætta meðferð og 86,3% með sjúkdóm á stigi IV. Hlutfall sjúklinga með æxli með tjáningu PD-L1 í <1% af TC var 46,8%, í 1-49% af TC 28,7% og í ≥50% af TC 16,6%, samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP263) prófi, en hjá 7,9% sjúklinganna var staða tjáningar á PD-L1 ekki þekkt.

Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var heildarlífur. Þegar lokagreining á heildarlífur var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni 41,0 mánuðir. Niðurstöður varðandi verkun eru sýndar í töflu 16 og á mynd 14.

Tafla 16: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með platínusamböndum (IPSOS-rannsóknin)

Mælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab (n = 302)	Krabbameinslyf (n = 151)
Aðalmælibreyta		
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir) (95% öryggismörk)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Lagskiptáhættuhlutfall (95% öryggismörk) [‡]	0,78 (0,63; 0,97)	
p-gildi (Lagskipt Lag-rank)	p = 0,028	
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi tilvika (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% öryggismörk)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk) [‡]	0,87 (0,70; 1,07)	
Hlutlægt svörunarhlutfall (RECIST 1.1)		
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
Lengd svörunar (RECIST 1.1)		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)
RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
[‡] Áætlað áhættuhlutfall og 95% öryggismörk fundin með Cox líkani, með meðferðarhópinum sem skýribreytu. Hvað varðar lagskiptu greininguna, vefjafræðilegu undirgerðina, PD-L1 var IHC staða og meinvörp í heila (já/nei) bætt við sem lagskiptiþætti.		

Mynd 14: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem ekki eru gjaldgengir fyrir meðferð með platínusamböndum (IPSOS-rannsóknin)



Annarsvals meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

Lyf til gjafar undir húð

IMscin001 (BP40657): Slembiröðuð Ib/III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem var annað hvort langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd

Opin, fjölsetra, alþjóðleg slembiröðuð Ib/III. stigs rannsókn, BP40657 (IMscin001), var gerð til að leggja mat á lyfjahvörf, verkun og öryggi við gjöf Tecentriq undir húð, borið saman við gjöf atezolizumabs í bláæð, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, sem var annað hvort langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu verið útsettir fyrir ónæmismeðferð við krabbameini og þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hafði brugðist. IMscin001-rannsóknin var hönnuð til að sýna fram á að lággildi atezolizumabs í sermi (C_{trough}) eftir meðferðarlotu 1 með atezolizumabi (fyrir gjöf skammts í meðferðarlotu 2) og gildi AUC samkvæmt spálíkani frá degi 0 til dags 21 í meðferðarlotu 1 með atezolizumabi undir húð, væru ekki síðri en sömu gildi við gjöf atezolizumabs í bláæð (sameiginleg aðalmælibreyta). Viðbótarmælibreytur voru m.a. verkun [lifun án versunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall, heildarlifun, lengd svörunar] og öryggi.

Í hluta 2 (III. stigs) var alls 371 sjúklingur tekinn inn í rannsóknina og slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort 1.875 mg af Tecentriq undir húð á 3 vikna fresti eða 1.200 mg af atezolizumabi í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var leyfilegt að minnka skammta.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með sögu um sjálfsmæmissjúkdóm; voru með virk eða barksteraháð meinvörp í heila, höfðu fengið lifandi, veiklað bóluefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun; höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun.

Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 27 til 85 ára) og 69% sjúklinganna voru karlkyns. Meirihluti sjúklinganna var af hvítum kynstofni (67%). U.þ.b. tveir þriðju sjúklinganna (65%) voru með sjúkdóm

sem ekki var af flöguþekjuuppruna (non-squamous), 5% voru með þekkta stökkbreytingu í EGFR, 2% voru með þekktar umraðanir í ALK, 40% voru PD-L1 jákvæð (PD-L1 á $\geq 1\%$ af krabbameinsfrumum (TC) og/eða ífarandi í æxli (IC) $\geq 1\%$), 16% voru með óvirk meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar, 26% voru með ECOG færnistuðul 0, 74% voru með ECOG færnistuðul 1 og flestir sjúklingar reyktu eða höfðu reykt (70%). 80% höfðu fengið eina fyrri meðferð.

Þegar frumgreining var framkvæmd var miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun 4,7 mánuðir og ekki var hægt að meta niðurstöður varðandi heildarlifun. Í hópnum sem fékk Tecentriq undir húð höfðu orðið 86 dauðsföll (35%) og í hópnum sem fékk atezolizumab í bláæð höfðu orðið 37 dauðsföll (30%). Uppfærð post hoc greining var framkvæmd 9 mánuðum eftir frumgreininguna, þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 9,5 mánuðir. Niðurstöður uppfærðu greiningarinnar varðandi verkun eru teknar saman í töflu 17 hér fyrir neðan.

Tafla 17: Samantekt niðurstaðna úr uppfærðri greiningu á verkun (IMscin001)

Mælibreytur fyrir verkun	Tecentriq undir húð	Tecentriq í bláæð
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Staðfestur fjöldi sem svaraði meðferð (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
95% öryggismörk	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Fjöldi tilvika (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
Heildarlifun*	n = 247	n = 124
Fjöldi tilvika (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1

* Lýsandi greining

Lyf til gjafar í bláæð

OAK (GO28915): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

Opin, fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn, OAK, var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi atezolizumabs borið saman við docetaxel hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu platínusambönd stóð, eða eftir að henni lauk. Útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni voru sjúklingar með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, virk eða barksteraháð meinvörp í heila, gjöf lifandi veiklaðs bóluefnis innan 28 daga fyrir inntöku í rannsóknina, gjöf altækra ónæmisörvandi lyfja innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða gjöf altækra ónæmisbælandi lyfja innan 2 vikna fyrir inntöku í rannsóknina. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 36 vikurnar og síðan á 9 vikna fresti. Tjáning PD-L1 í krabbameinsfrumum (TC) og frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) var metin með framskyggnum hætti í æxlum.

Alls voru 1.225 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og samkvæmt rannsóknaráætlun var frumgreining niðurstaðna fyrir verkun gerð á niðurstöðum frá fyrstu 850 sjúklingunum sem var slembiröðuð. Slembiröðun var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Sjúklingum var slembiröðuð í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab eða docetaxel.

Atezolizumab var gefið með innrennsli fastra 1.200 mg skammta í bláæð á 3 vikna fresti. Ekki var heimilt að minnka skammta. Sjúklingar fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan

ávinning af henni að mati rannsakandans. Docetaxel var gefið með innrennsli 75 mg/m² á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði. Miðgildi meðferðarlengdar fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð var 2,1 mánuðir fyrir þá sem fengu docetaxel og 3,4 mánuðir fyrir þá sem fengu atezolizumab.

Í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 33 til 85) og 61% sjúklinga voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (70%). U.þ.b. þrír af hverjum fjórum sjúklingum var með sjúkdóm sem ekki var af flöguþekjuuppruna (74%), 10% voru með þekktar stökkbreytingar í EGFR, 0,2% voru með þekktar umraðanir í ALK, 10% voru með meinvörp í miðtaugakerfi við upphaf rannsóknarinnar og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (82%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (37%) eða 1 (63%). 75% sjúklinganna höfðu aðeins fengið eina fyrri meðferð með lyfjum sem innihéldu platínusambönd.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eftir eftirfylgni með lifun sem var að miðgildi 21 mánuður eru sýndar í töflu 18. Kaplan-Meier-graf fyrir heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (ITT) er á mynd 15. Mynd 16 sýnir niðurstöður varðandi heildarlifun í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og undirhópum sem skilgreindir voru eftir tjáningu PD-L1, sem sýna ávinning af atezolizumabi varðandi heildarlifun í öllum undirhópum, þ.m.t. hjá sjúklingum þar sem tjáning PD-L1 expression var < 1% í TC og IC.

Tafla 18: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun í þýðinu sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar)* (OAK-rannsóknin)

	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Mælibreyta fyrir verkun		
Aðalmælibreyta fyrir verkun		
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla (%)	271 (64%)	298 (70%)
Miðgildi tíma fram að atviki (mánuðir)	13,8	9,6
95% öryggismörk	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Lagskipt [†] áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-gildi**	0,0003	
12 mánaða heildarlifun (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 mánaða heildarlifun (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Viðbótarmælibreytur		
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi tilvika (%)	380 (89%)	375 (88%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	2,8	4,0
95% öryggismörk	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,95 (0,82; 1,10)	
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST v1.1)		
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% öryggismörk	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)

Mælibreyta fyrir verkun	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Miðgildi í mánuðum	16,3	6,2
95% öryggismörk	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

NE=ekki hægt að meta (not estimable); RECIST=Viðmið fyrir mat á svörun í föstum æxlum útgáfa 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1).

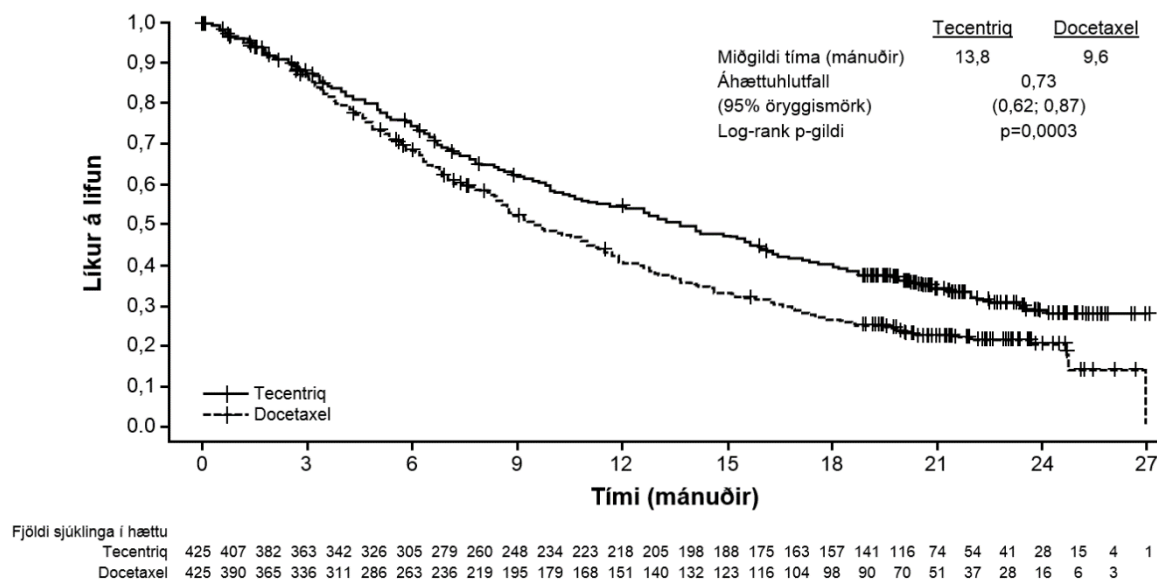
* Þýðið sem notað var fyrir frumgreiningu niðurstaðna, þ.e. fyrstu 850 sjúklingarnir sem var slembiraðað

† Lagskipt eftir tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli, fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu

** Byggt á lagskiptu log-rank prófi

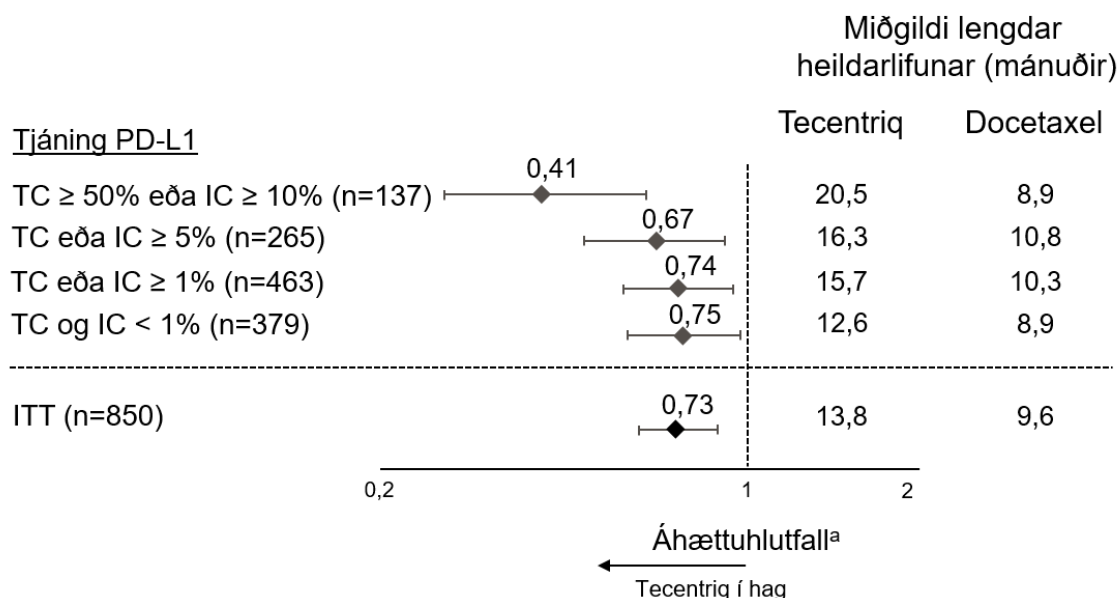
*** Byggt á Kaplan-Meier mati

Mynd 15: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlífun í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (allir sjúklingar) (OAK-rannsóknin)



Áhættuhlutfall er áætlað út frá lagskiptu Cox-líkani; p-gildi er ákvarðað út frá lagskiptu log-rank prófi.

Mynd 16: Forest-graf yfir heildarlifun eftir tjáningu PD-L1 í þýðinu sem notað var við frumgreiningu niðurstaðna (OAK-rannsóknin)



^aLagskipt áhættuhlutfall fyrir ITT og TC eða IC ≥ 1%. Ólagskipt áhættuhlutfall fyrir aðra undirhópa.

Heildarlifun var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel, bæði hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og ekki var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,60; 0,89; miðgildi lengdar heildarlifunar var 15,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð en var af flöguþekjuuppruna (áhættuhlutfall 0,73, 95% öryggismörk 0,54; 0,98; miðgildi lengdar heildarlifunar var 8,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 7,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel). Lenging heildarlifunar sást í öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. sjúklingum með meinvörp í heila við upphaf rannsóknarinnar (áhættuhlutfall 0,54, 95% öryggismörk 0,31; 0,94; miðgildi lengdar heildarlifunar var 20,1 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 11,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel) og sjúklingum sem aldrei höfðu reykt (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,47; 1,08; miðgildi lengdar heildarlifunar var 16,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel). Hjá sjúklingum með stökkbreytingar í EGFR var heildarlifun þó ekki lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 1,24, 95% öryggismörk 0,71; 2,18; miðgildi lengdar heildarlifunar var 10,5 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og 16,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel).

Tími þar til sjúklingar tilkynntu um versnandi verki í brjóstholi samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum var lengri hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,71, 95% öryggismörk 0,49; 1,05; miðgildi tímalengdar náðist í hvorugum hópnum). Tími þar til önnur einkenni lungnakrabbameins versnuðu samkvæmt EORTC QLQ-LC13 spurningalistanum (þ.e. hósti, mæði og verkur í handlegg/öxl) var svipaður hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab og sjúklingum sem fengu docetaxel. Þessar niðurstöður á að túlka með varúð vegna rannsóknargerðarinnar sem er opin (open-label).

POPLAR (GO28753): Slembiröðuð II. stigs rannsókn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð og var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem áður höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð

II. stigs, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð og opin samanburðarrannsókn, POPLAR, var gerð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð, langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem versnaði meðan á krabbameinslyfjameðferð sem innihélt platínusambönd stóð eða eftir að henni lauk, óháð tjáningu PD-L1. Aðalmælibreytan fyrir verkun var heildarlifun. Alls var 287 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort atezolizumab (1.200 mg með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti þar til ekki var lengur klínískur ávinningur af meðferðinni) eða docetaxel (75 mg/m² með innrennsli á degi 1 í hverri 3 vikna meðferðarlotu þar til sjúkdómurinn versnaði). Slembiröðuðum sjúklingum var lagskipt eftir tjáningu PD-L1 í frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og vefjagreiningu. Í uppfærðri greiningu, sem gerð var þegar 200 dauðsföll höfðu orðið og miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun hafði náð 22 mánuðum, var miðgildi lengdar heildarlifunar 12,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 9,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel (áhættuhlutfall 0,69, 95% öryggismörk 0,52; 0,92). Hlutfægt svörunarhlutfall var 15,3% hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 14,7% hjá sjúklingum sem fengu docetaxel og miðgildi lengdar svörunar var 18,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab en 7,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu docetaxel.

Lungnakrabbamein af smáfrumugerð

Lyf til gjafar í bláæð

IMpower133 (GO30081): Slembiröðuð I./III. stigs rannsókn á meðferð með atezolizumabi ásamt karbóplatíni og etopósíði hjá sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum

Slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind, I./III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, IMpower133, var gerð til að leggja mat á verkun og öryggi atezolizumabs við notkun ásamt karbóplatíni og etopósíði hjá sjúklingum með útbreitt lungnakrabbamein af smáfrumugerð sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með virk eða ómeðhöndluð meinvörp í miðtaugakerfi, voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 4 vikna fyrir inntöku í rannsóknina eða höfðu fengið altæk ónæmisbælandi lyf innan 1 viku fyrir inntöku í rannsóknina. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 48 vikurnar eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 9 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem uppfylltu sett skilyrði og féllust á að fá meðferð eftir að sjúkdómurinn tók að versna voru æxli metin á 6 vikna fresti þar til meðferð var hætt.

Alls voru 403 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og slembiraðað (1:1) til að fá meðferð samkvæmt annarri hvorri meðferðaráætluninni sem lýst er í töflu 19. Slembiröðun var lagskipt eftir kyni, ECOG færnistuðli og meinvörpum í heila.

Tafla 19: Meðferðaráætlanir fyrir lyfjagjöf í æð (IMpower133)

Meðferðar-áætlun	Innleiðslumeðferð (fjórar 21-dags lotur)	Viðhaldsmeðferð (21-dags lotur)
A	atezolizumab (1.200 mg) ^a + karbóplatín (AUC 5) ^b + etopósíð (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	lyfleysa + karbóplatín (AUC 5) ^b + etopósíð (100 mg/m ²) ^{b,c}	lyfleysa

^a Atezolizumab var gefið þar til klínískur ávinningur náðist ekki lengur að mati rannsakanda

^b Karbóplatín og etopósíð voru gefin þar til 4 meðferðarlotum var lokið, sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif urðu óásætlanleg, hvað af þessu sem gerðist fyrst

^c Etopósíð var gefið á dögum 1, 2 og 3 í hverri meðferðarlotu

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu 26 til 90) og voru 10% sjúklinga ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga (65%) var karlkyns, af hvítum kynstofni (80%) og voru 9% með meinvörp í heila og flestir sjúklinganna reyktu eða höfðu reykt (97%). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (35%) eða 1 (65%).

Þegar frumgreiningin var framkvæmd var miðgildi eftirfylgnitíma lifunar 13,9 mánuðir. Tölfræðilega marktæk lenging sást á heildarlifun við notkun atezolizumabs ásamt karbóplatíni og etopósíði, borið saman við samanburðarhópinn (áhættuhlutfall var 0,70, 95% öryggismörk 0,54; 0,91; miðgildi heildarlifunar 12,3 mánuðir borið saman við 10,3 mánuði). Í lokakönnunargreiningu á heildarlifun með lengri eftirfylgni (miðgildi: 22,9 mánuðir) var miðgildi lengdar heildarlifunar óbreytt í báðum hópunum frá frumáfangagreiningu á heildarlifun. Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar úr frumgreiningunni, ásamt niðurstöðum úr lokakönnunargreiningu á heildarlifun, eru teknar saman í töflu 20. Kaplan-Meier gróf fyrir heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms eru á myndum 17 og 18. Gögn um sjúklinga með meinvörp í heila eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Tafla 20: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun (IMpower133-rannsóknin)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Hópur A (Atezolizumab + karbóplatín + etopósíð)	Hópur B (Lyfleysa + karbóplatín + etopósíð)
Sameiginlegar aðalmælibreytur		
Greining á heildarlifun*	n=201	n=202
Fjöldi dauðsfalla (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Miðgildi tíma fram að dauðsfalli (mánuðir)	12,3	10,3
95% öryggismörk	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-gildi	0,0154***	
12 mánaða heildarlifun (%)	51,9	39,0
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Fjöldi tilvika (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	5,2	4,3
95% öryggismörk	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-gildi	0,0170	
6 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	30,9	22,4
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	12,6	5,4
Aðrar mælibreytur		
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Fjöldi sem svaraði (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% öryggismörk	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Fjöldi með algera svörun (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda (RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Miðgildi í mánuðum	4,2	3,9
95% öryggismörk	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

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

[‡] Lagskipt eftir kyni og ECOG færnistuðli

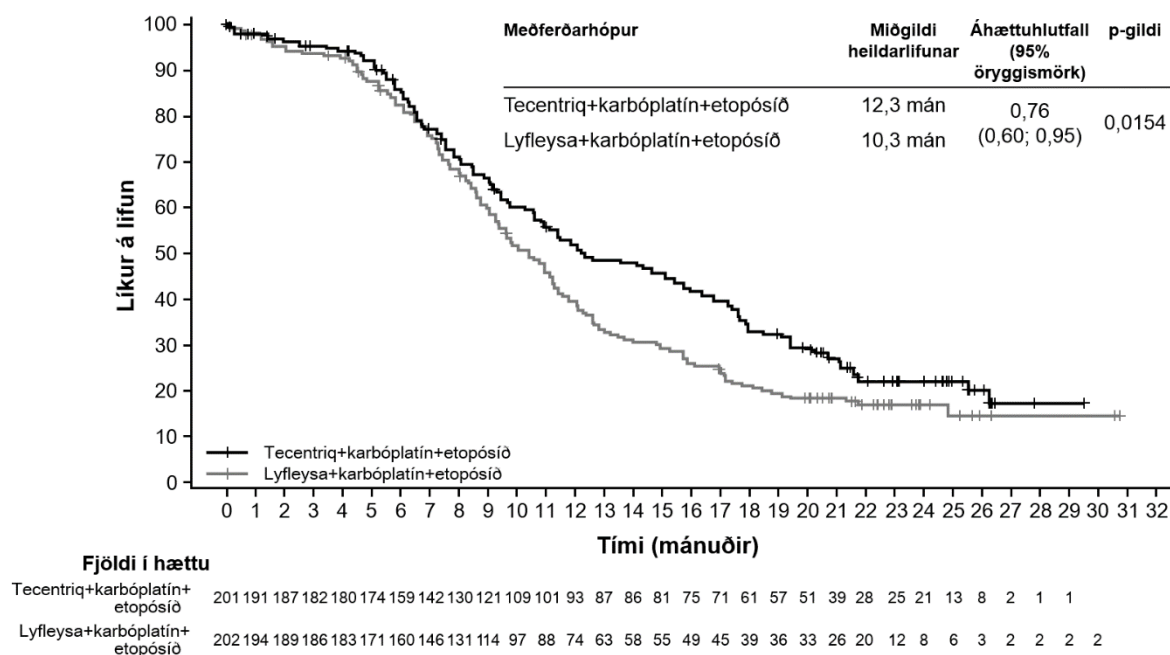
* Lokakönnunargreining á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 24. janúar 2019

** Greining á lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægu svörunarhlutfalli og lengd svörunar við klínískt gagnasnið þann 24. apríl 2018

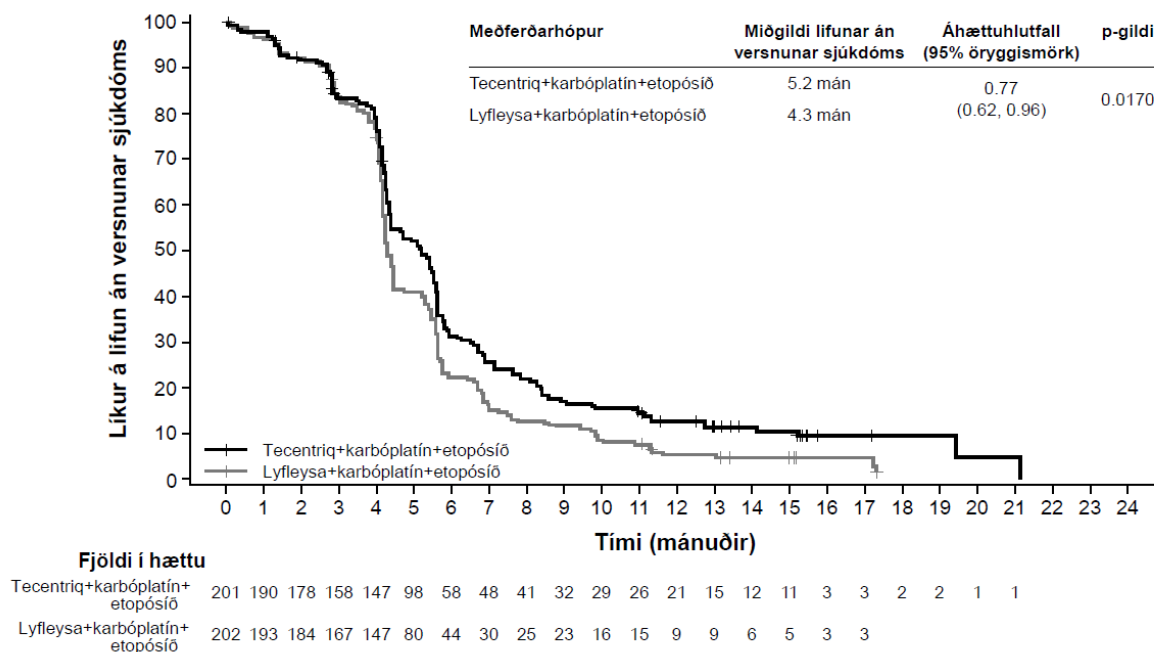
*** eingöngu í lýsandi tilgangi

^ Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall og lengd svörunar eru könnunarmælibreytur

Mynd 17:Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun (IMpower133-rannsóknin)



Mynd 18: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms (IMpower133-rannsóknin)



Þríneikvætt brjóstakrabbamein

Lyf til gjafar í bláæð

IMpassion130 (WO29522): Slembiröðuð III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með þríneikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð við sjúkdómi með meinvörpum

Tvíblind, tveggja hópa, fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, IMpassion130, var gerð til að meta verkun og öryggi við notkun atezolizumabs ásamt nab-paclitaxeli hjá sjúklingum með óskurðtækt þríneikvætt brjóstakrabbamein, staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Sjúklingar þurftu að vera gjaldgengir fyrir einlyfjameðferð með taxani (þ.e. án hraðrar klínískrar versnunar, lífshættulegra meinvarpa í innnyflum eða þarfar fyrir að ná hratt stjórn á sjúkdómnum og/eða einkennum) og voru sjúklingar útilokaðir frá þátttöku ef þeir höfðu fengið krabbameinslyf sem undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant) á undanfórnum 12 mánuðum, voru með sögu um sjálfsnæmissjúkdóm; höfðu fengið lifandi veiklað bólu efni innan 4 vikna fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun, eða voru með ómeðhöndluð meinvörp í heila, með einkennum eða barksterahád. Æxli voru metin á 8 vikna fresti (± 1 vika) fyrstu 12 mánuðina eftir dag 1 í meðferðarlotu 1 og síðan á 12 vikna fresti (± 1 vika) eftir það.

Alls voru 902 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og var þeim lagskipt eftir meinvörpum í lifur, fyrri meðferð með taxani og tjáningu PD-L1 á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli (IC) (PD-L1 litun á frumum ónæmiskerfisins sem voru ífarandi í æxli [IC] á $<1\%$ af æxlissvæðinu borið saman við á $\geq 1\%$ af æxlissvæðinu), metið með VENTANA PD-L1 (SP142) prófi.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá 840 mg af atezolizumabi eða lyfleysu með innrennsli í æð á dögum 1 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu, ásamt nab-paclitaxeli (100 mg/m^2) sem var gefið með innrennsli í æð á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu. Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt myndgreiningu sem byggði á RECIST v1.1 viðmiðunum eða eituráhrif urðu óásættanleg. Halda mátti meðferð með atezolizumabi áfram þó meðferð með nab-paclitaxeli væri hætt vegna óásættanlegra eituráhrifa. Miðgildi fjölda meðferðarlota var 7 fyrir atezolizumab og 6 fyrir nab-paclitaxel í hvorum meðferðarhóp.

Í rannsóknarþýðinu voru lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar svipaðir í meðferðarhópunum. Flestir sjúklingar (99,6%) voru konur, 67,5% voru af hvítum kynstofni og 17,8% af asískum uppruna. Miðgildi aldurs var 55 ár (á bilinu 20 til 86). ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (58,4%) eða 1 (41,3%). Alls tjáðu æxli PD-L1 $\geq 1\%$ hjá 41% sjúklinganna, 27% voru með meinvörp í lifur og 7% með einkennalaus meinvörp í heila við upphaf rannsóknarinnar. U.þ.b. helmingur sjúklinganna hafði fengið taxan (51%) eða antracýklín (54%) sem undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð. Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ voru yfirleitt í samræmi við heildarþýðið.

Sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, auk heildarlifunar í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru meðal annars hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate) og svörunarlengd samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum.

Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall og svörunarlengd fyrir sjúklinga með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ í IMpassion130-rannsókninni, á þeim tíma sem lokagreining á lifun án versnunar sjúkdóms var gerð, þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 13 mánuðir, eru teknar saman í töflu 21 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms er á mynd 19. Hjá

sjúklingum með tjáningu PD-L1 <1% kom ekki fram ávinningur varðandi lifun án versnunar sjúkdóms þegar atezolizumabi var bætt við nab-paclitaxel (áhættuhlutfall 0,94; 95% öryggismörk 0,78; 1,13).

Lokagreining á heildarlifun var gerð hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ þegar miðgildi eftirfylgni var 19,12 mánuðir. Niðurstöður varðandi heildarlifun eru sýndar í töflu 21 og á Kaplan-Meier grafi á mynd 20. Hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 <1% kom ekki fram ávinningur varðandi heildarlifun þegar atezolizumabi var bætt við nab-paclitaxel (áhættuhlutfall 1,02; 95% öryggismörk 0,84; 1,24).

Könnunargreining var framkvæmd á undirhópum sjúklinga sem tjáðu PD-L1 $\geq 1\%$, með tilliti til áhrifa fyrri (for)viðbótarmeðferðar ((neo) adjuvant treatment), BRCA1/2 stökkbreytinga og meinvarpa í heila án einkenna við upphaf rannsóknarinnar.

Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið (for)viðbótarmeðferð (n=242) var áhættuhlutfall 0,79 í frumgreiningu (lokagreiningu) á lifun án versnunar sjúkdóms og 0,77 í lokagreiningu á heildarlifun, en hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið (for)viðbótarmeðferð (n=127) var áhættuhlutfall 0,44 í frumgreiningu (lokagreiningu) á lifun án versnunar sjúkdóms og 0,54 í lokagreiningu á heildarlifun.

Af 614 sjúklingum í IMpassion130-rannsókninni sem voru prófaðir reyndust 89 (15%) bera sjúkdómsvaldandi BRCA1/2-stökkbreytingar. Af undirhópi sjúklinga sem voru PD-L1+/BRCA1/2 stökkbreyttir fengu 19 sjúklingar atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli og 26 lyfleysu ásamt nab-paclitaxeli. Samkvæmt könnunargreiningunni, að teknu tilliti til lítils fjölda þátttakenda, virðast BRCA1/2 stökkbreytingar ekki hafa áhrif á klínískan ávinning af atezolizumabi ásamt nab-paclitaxeli varðandi lifun án versnunar sjúkdóms.

Engar vísbendingar voru um verkun hjá sjúklingum með meinvörp í heila án einkenna við upphaf rannsóknarinnar, þó fjöldi sjúklinga væri lítill; miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms var 2,2 mánuðir í hópnum sem fékk atezolizumab ásamt nab-paclitaxeli (n=15) en 5,6 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt nab-paclitaxeli (n=11) (áhættuhlutfall 1,40; 95% öryggismörk 0,57; 3,44).

Tafla 21: Samantekt niðurstaðna varðandi verkun hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Lyfleysa + nab-paclitaxel
Aðalmælibreytur fyrir verkun	n=185	n=184
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1) – frumgreining³		
Fjöldi tilvika (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,5	5,0
95% öryggismörk	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-gildi ¹	<0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	29,1	16,4
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakanda (RECIST v1.1) – uppfærð könnunargreining⁴		
Fjöldi tilvika (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,5	5,3
95% öryggismörk	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,63 (0,50-0,80)	
p-gildi ¹	<0,0001	
12 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	30,3	17,3
Heildarlifun^{1,2,5}		
Fjöldi dauðsfalla (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Miðgildi tíma að tilviki (mánuðir)	25,4	17,9
95% öryggismörk	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,67 (0,53; 0,86)	
Viðbótarmælibreytur og könnunarmælibreytur		
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati rannsakanda (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Fjöldi sem svaraði meðferð (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% öryggismörk	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Fjöldi með algera svörun (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Lengd svörunar að mati rannsakanda³	n=109	n=78
Miðgildi í mánuðum	8,5	5,5
95% öryggismörk	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

2. Samanburður milli meðferðarhópa á heildarlifun sjúklinga sem tjáðu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum var ekki prófaður formlega samkvæmt fyrirfram ákveðinni stigveldisröð prófunar.

3. Samkvæmt lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægu svörunarhlutfalli og lengd svörunar og fyrstu áfangagreiningu á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 17. apríl 2018

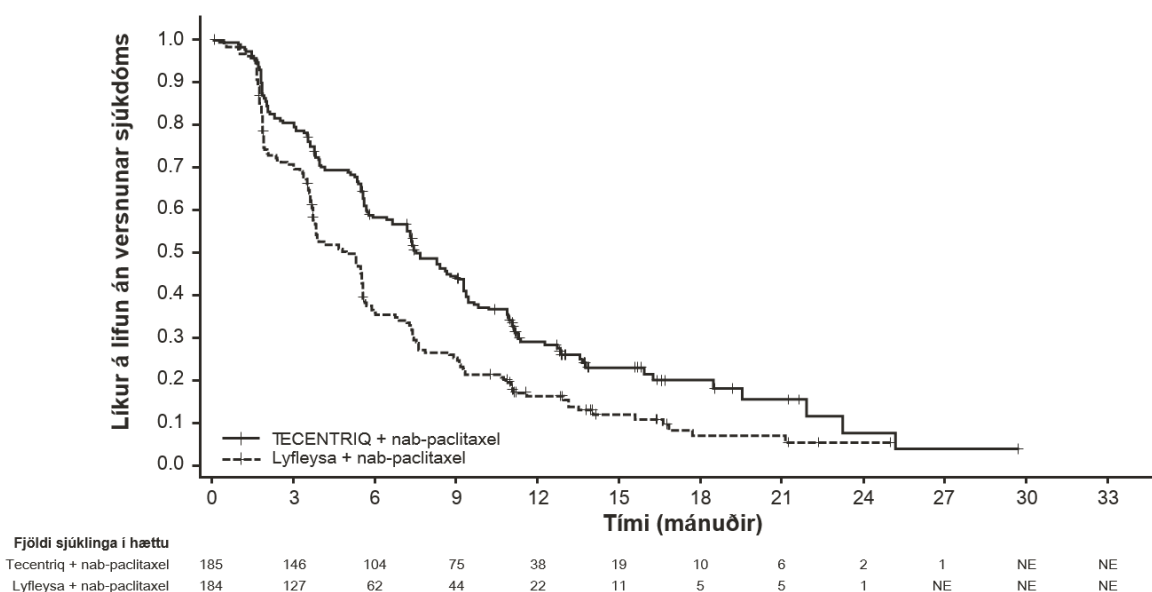
4. Samkvæmt könnunargreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms við klínískt gagnasnið þann 2. janúar 2019

5. Samkvæmt lokagreiningu á heildarlifun við klínískt gagnasnið þann 14. apríl 2020

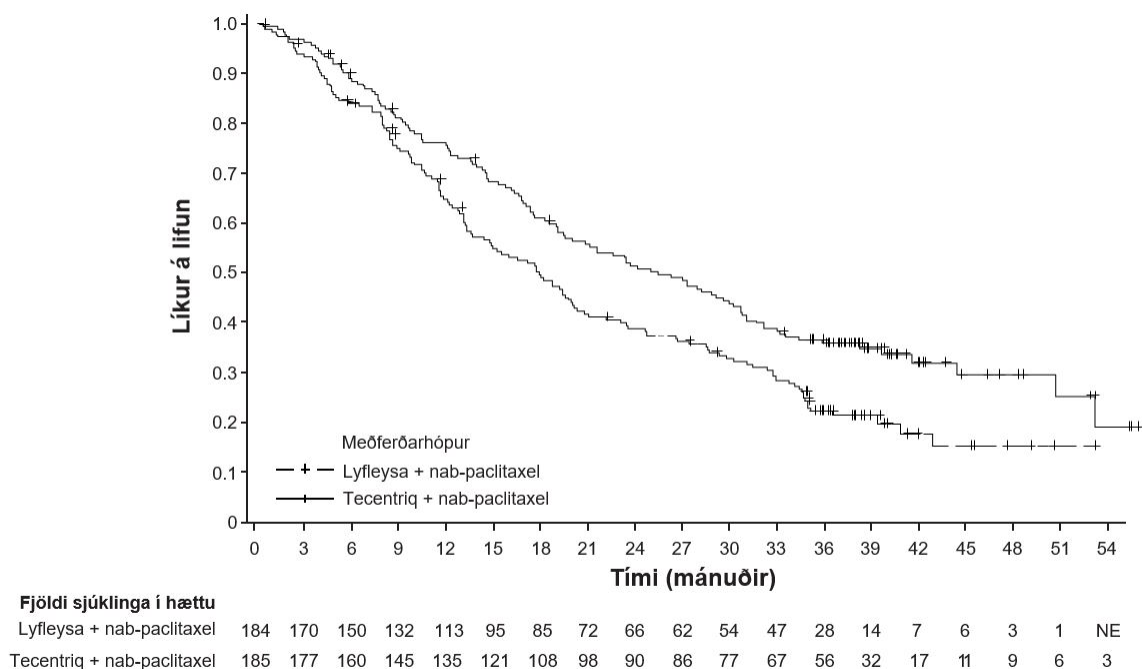
[‡] Lagskipt eftir meinvörpum í lifur og fyrri meðferð með taxani.

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

Mynd 19: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)



Mynd 20: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með tjáningu PD-L1 í $\geq 1\%$ af frumum (IMpassion130-rannsóknin)



Tími fram að versnun almenns heilsufarsástands/heilsutengdra lífsgæða sem sjúklingar skráðu sjálfir samkvæmt EORTC QLQ-C30 spurningalistanum (viðvarandi ≥ 10 stiga versnun frá upphafsgildum) var svipuð í meðferðarhópunum, sem benti til þess að allir sjúklingar héldu upphaflegum heilsutengdum lífsgæðum í álíka langan tíma.

Lifrarfrumukrabbamein

Lyf til gjafar í bláæð

IMbrave150 (YO40245): Slembiröðuð III. stigs rannsókn á meðferð ásamt bevacizúmabi hjá sjúklingum með óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð

Slembiröðuð, fjölsetra, alþjóðleg, opin III. stigs rannsókn, IMbrave150, var gerð til að meta öryggi og verkun við notkun atezolizumabs ásamt bevacizúmabi hjá sjúklingum með langt gengið en staðbundið lifrarfrumukrabbamein, lifrarfrumukrabbamein með meinvörpum og/eða óskurðtækt lifrarfrumukrabbamein, sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð. Alls var 501 sjúklingi slembiraðað (2:1) til að fá annaðhvort atezolizumab (1.200 mg) og 15 mg/kg líkamsþyngdar af bevacizúmabi með innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti eða 400 mg af sorafeníbi til inntöku tvisvar á dag. Slembiröðun var lagskipt eftir heimshlutum, íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar, upphafsgildi alfa-fetópróteins (AFP) og ECOG færnistuðli. Sjúklingar í báðum meðferðarhópum fengu meðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Sjúklingar gátu hætt að fá annaðhvort atezolizumab eða bevacizúmab (t.d. vegna aukaverkana) og haldið áfram með einlyfjameðferð þar til þeir höfðu ekki lengur klínískan ávinning af henni eða eitúráhrif af því lyfi sem þeir fengu urðu óásættanleg.

Inn í rannsóknina voru teknir fullorðnir einstaklingar í Child-Pugh flokki A, með ECOG færnistuðul 0/1, með sjúkdóm sem ekki hentaði fyrir skurðaðgerð og/eða staðbundna meðferð eða ekki svaraði slíkri meðferð og sem ekki höfðu áður fengið altæka meðferð. Blæðing (þ.m.t. banvæn tilvik) er þekkt aukaverkun af bevacizúmabi og blæðing í efri hluta meltingarvegna er algengur og lífshættulegur fylgikvilli hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein. Því þurfti að meta sjúklinga með tilliti til æðahnúta á síðustu 6 mánuðum áður en meðferð hófst og voru þeir útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir höfðu fengið blæðandi æðahnúta á síðustu 6 mánuðum áður en meðferð hófst, eða voru með ómeðhöndlaða eða ófullnægjandi meðhöndlaða æðahnúta með blæðingum eða mikilli blæðingarhættu. Sjúklingar með virka lifrabólgu B þurftu að hafa náð HBV DNA gildi <500 a.e./ml innan 28 daga áður en rannsóknarmeðferð hófst og gangast undir venjubundna meðferð gegn lifrabólgu B í a.m.k. 14 daga áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni og allan tímann meðan á rannsókninni stóð.

Sjúklingar voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni ef þeir voru með miðlungi alvarlega eða alvarlega vökvasöfnun í kviðarholi (ascites), sögu um lifrarheilakvilla, þekkt trefjalagskrabbamein í lifur (fibrolamellar HCC); sarkmeinslíkt lifrarfrumukrabbamein, blöndu gallgangakrabbameins og lifrarfrumukrabbameins; virka sýkingu bæði lifrabólgu B og lifrabólgu C; sögu um sjálfsnæmissjúkdóma, höfðu fengið lifandi veiklað bóluefni innan 4 vikna fyrir slembiröðun, höfðu fengið altæk ónæmisörvandi lyf innan 4 vikna fyrir slembiröðun eða altæk ónæmisbælandi lyf innan 2 vikna fyrir slembiröðun eða voru með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða háð meðferð með barksterum. Æxli voru metin á 6 vikna fresti fyrstu 54 vikunnar eftir dag 1 í meðferðarlötu 1 og síðan á 9 vikna fresti.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar voru með svipuðum hætti við upphaf rannsóknarinnar í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs var 65 ár (á bilinu 26 til 88 ára) og 83% voru karlkyns. Meirihluti sjúklinga var asískur (57%) eða af hvítum kynstofni (35%). 40% voru frá Asíu (að Japan frátöldu), en 60% voru frá öðrum heimshlutum. U.þ.b. 75% sjúklinga voru með íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar og 37% voru með gildi AFP $\geq$ 400 ng/ml við upphaf rannsóknarinnar. ECOG færnistuðull var 0 (62%) eða 1 (38%) við upphaf rannsóknarinnar. Helstu áhættuþættir fyrir myndun lifrarfrumukrabbameins voru sýking af lifrabólgu B veiru hjá 48% sjúklinga, sýking af lifrabólgu C veiru hjá 22% sjúklinga og sjúkdómar aðrir en veirusjúkdómar hjá 31% sjúklinga. Lifrarfrumukrabbamein var flokkað sem BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stig C hjá 82% sjúklinga, stig B hjá 16% sjúklinga og stig A hjá 3% sjúklinga.

Sameiginlegar aðalmælibreytur fyrir verkun voru heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum. Þegar frumgreining var framkvæmd var

miðgildi eftirfylgni með lifun sjúklinga 8,6 mánuðir. Gögnin sýndu tölfræðilega marktæka lengingu heildarlifunar og lifunar án versnunar sjúkdóms af meðferð með atezolizumabi ásamt bevacizumabi, borið saman við meðferð með sorafenibi, að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum. Tölfræðilega marktæk bæting sást einnig á staðfestu hlutlægu svörunarhlutfalli að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum og aðlöguðu RECIST mati fyrir sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein (HCC modified RECIST (mRECIST)). Lykilniðurstöður frumgreiningar varðandi verkun eru teknar saman í töflu 22.

Uppfærð lýsandi greining á verkun var gerð þegar miðgildi lengdar eftirfylgni með lifun var 15,6 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var 19,2 mánuðir (95% öryggismörk: 17,0; 23,7) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 13,4 mánuðir (95% öryggismörk: 11,4; 16,9) í hópnum sem fékk sorafenib og var áhættuhlutfallið 0,66 (95% öryggismörk: 0,52; 0,85). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 6,9 mánuðir (95% öryggismörk: 5,8; 8,6) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 4,3 mánuðir (95% öryggismörk: 4,0; 5,6) í hópnum sem fékk sorafenib og var áhættuhlutfallið 0,65 (95% öryggismörk: 0,53; 0,81).

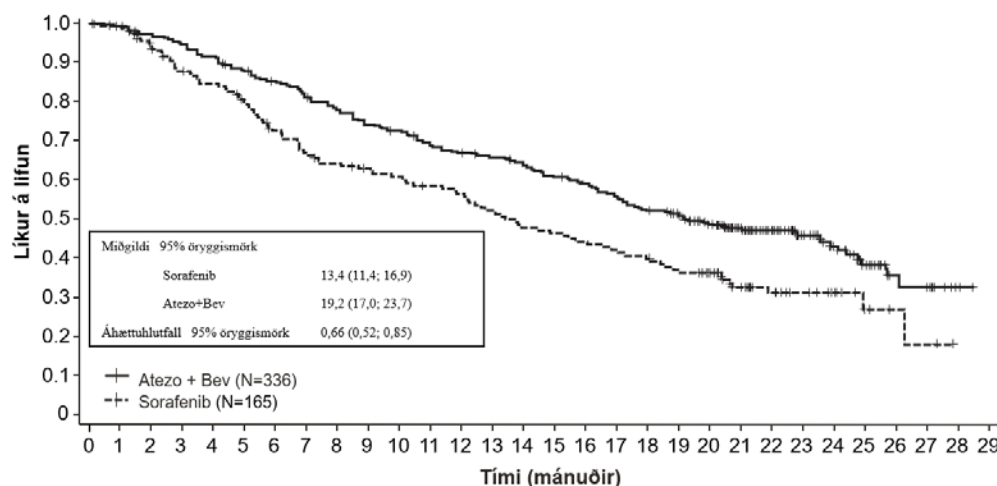
Hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 29,8% (95% öryggismörk: 24,8; 35,0) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 11,3% (95% öryggismörk: 6,9; 17,3) í hópnum sem fékk sorafenib. Miðgildi lengdar svörunar hjá sjúklingum með staðfesta svörun samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum, að mati óháðrar matsnefndar, var 18,1 mánuðir (95% öryggismörk: 14,6; NE) í hópnum sem fékk atezolizumab + bevacizumab, en 14,9 mánuðir (95% öryggismörk: 4,9; 17,0) í hópnum sem fékk sorafenib.

Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun (uppfærð greining) er á mynd 21 og Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (frumgreining) er á mynd 22

Tafla 22: Samantekt á verkun (IMbrave150 frumgreining)

Lykilmælibreytur fyrir verkun	Atezolizumab +Bevacizumab	Sorafenib
Heildarlifun	n=336	n=165
Fjöldi dauðsfalla (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Miðgildi tíma fram að dauðsfalli (mánuðir)	NE	13,2
95% öryggismörk	(NE; NE)	(10,4; NE)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-gildi ¹	0,0006	
6 mánaða heildarlifun (%)	84,8%	72,3%
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=336	n=165
Fjöldi tilvika versnunar sjúkdóms (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	6,8	4,3
95% öryggismörk	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Lagskipt áhættuhlutfall [‡] (95% öryggismörk)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-gildi ¹	<0,0001	
6 mánaða lifun án versnunar sjúkdóms (%)	54,5%	37,2%
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=326	n=159
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% öryggismörk	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-gildi ²	<0,0001	
Fjöldi með algera svörun (%)	18 (5,5%)	0
Fjöldi með hlutasvörun (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
Lengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar, RECIST 1.1	n=89	n=19
Miðgildi í mánuðum	NE	6,3
95% öryggismörk	(NE; NE)	(4,7; NE)
Bil (mánuðir)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
Hlutlægt svörunarhlutfall að mati óháðrar matsnefndar, HCC mRECIST	n=325	n=158
Fjöldi með staðfesta svörun (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% öryggismörk	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-gildi ²	<0,0001	
Fjöldi með algera svörun (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Fjöldi með hlutasvörun (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Fjöldi með stöðugan sjúkdóm (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
Lengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar, HCC mRECIST	n=108	n=21
Miðgildi í mánuðum	NE	6,3
95% öryggismörk	(NE; NE)	(4,9; NE)
Bil (mánuðir)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
[‡] Lagskipt eftir heimshlutum (Asía að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar (macrovascular invasion) og/eða dreifingu utan lifrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) 1. Samkvæmt tvíhliða lagskiptu log-rank prófi 2. Töluleg p-gildi samkvæmt tvíhliða Cochran-Mantel-Haenszel prófi + Aðlagð (censored) gildi RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Aðlagð RECIST mat fyrir sjúklinga með lifrarfrumkrabbamein; NE=Ekki unnt að meta		

Mynd 21: Kaplan-Meier-graf yfir heildarlifun hjá meðferðarþýðinu (ITT) (IMbrave150 uppfærð greining)

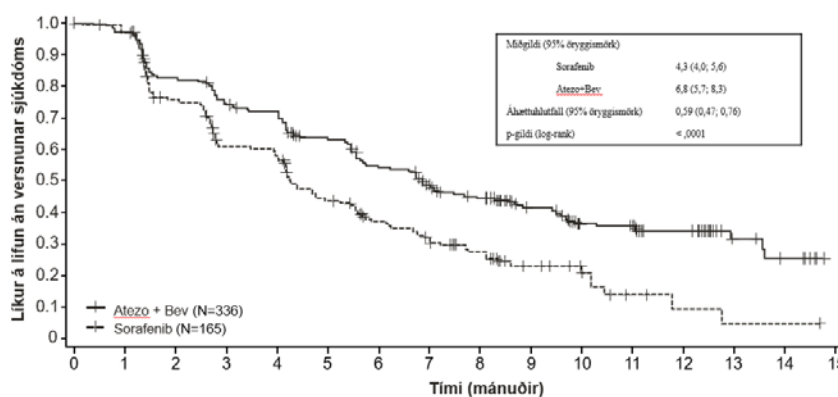


Fjöldi sjúklinga í hættu

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

Áhættuhlutfall er fengið með lagskiptri greiningu. Lagskipting var meðal annars eftir heimshluta (Asia að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar og/eða dreifingu utan lifrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) við skimun.

Mynd 22: Kaplan-Meier-graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá meðferðarþýðinu (ITT) að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum (IMbrave150 frumgreining)



Fjöldi sjúklinga í hættu

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

Áhættuhlutfall og p-gildi eru fengin með lagskiptri greiningu. Lagskipting var eftir heimshluta (Asia að Japan frátöldu borin saman við aðra heimshluta), íferð í stórar æðar og/eða dreifingu utan lifrar (já eða nei) og upphafsgildi alfa-fetópróteins (<400 eða ≥400 ng/ml) við skimun.

Verkun hjá öldruðum

Enginn heildarmunur sást á verkun milli sjúklinga ≥65 ára og yngri sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð með atezolizumabi. Í IMpower150 rannsókninni tengdist aldur ≥65 ára minnkaðri verkun atezolizumabs hjá sjúklingum sem fengu atezolizumab ásamt karbóplatíni og paclitaxeli.

Gögn um sjúklinga ≥75 ára úr IMpower150, IMpower133, IMpower110 og IMscin001 rannsóknum eru of takmörkuð til að unnt sé að draga ályktanir um þennan sjúklingahóp.

Börn

Lyf til gjafar í bláæð

Opin, fjölsetra rannsókn á fyrri stigum klínískrar þróunar (early phase) var framkvæmd hjá börnum (<18 ára, n=69) og ungum fullorðnum einstaklingum (18-30 ára, n=18) með endurkomin eða versnandi föst æxli, eða eitilfrumuæxli, ýmist af Hodgkins-gerð eða ekki, til að leggja mat á öryggi og lyfjahvörf atezolizumabs. Sjúklingar fengu meðferð með 15 mg/kg líkamsþyngdar af atezolizumabi í bláæð á 3 vikna fresti (sjá kafla 5.2).

Lyf til gjafar undir húð

Engar sérstakar rannsóknir á notkun Tecentriq stungulyfs hafa verið gerðar hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi útsetningar fyrir atezolizumabi samkvæmt spálíkani eftir gjöf 1.875 mg af Tecentriq undir húð á 3 vikna fresti og gjöf atezolizumabs í bláæð (1.200 mg í bláæð á 3 vikna fresti) í IMscin001-rannsókninni eru sýnd í töflu 23.

Lággildi atezolizumabs (C_{trough}) í meðferðarlotu 1 (þ.e. fyrir gjöf skammts í meðferðarlotu 2) sýndi að gjöf atezolizumabs í Tecentriq stungulyfi var ekki síðri en gjöf atezolizumabs í bláæð og var hlutfall margfeldismeðaltala (geometric mean ratio) 1,05 (90% öryggismörk: 0,88–1,24).

Hlutfall margfeldismeðaltala AUC samkvæmt spálíkani fyrir meðferðarlotu 1 frá degi 0 til dags 21 (AUC_{0-21d}) var 0,87 (90% öryggismörk: 0,83–0,92).

Hámarks altækt uppsöfnunarhlutfall eftir gjöf 1.875 mg af Tecentriq stungulyfi á 3 vikna fresti er 2,2.

Gildi C_{trough} og AUC samkvæmt spálíkaninu við jafnvægi voru sambærileg fyrir Tecentriq sem gefið var undir húð og atezolizumab sem gefið var í bláæð (sjá töflu 23). Greining á lyfjahvörfum bendir til þess að jafnvægi náist eftir gjöf endurtekinna skammta í 6 til 9 vikur.

Tafla 23: Útsetning fyrir atezolizumabi samkvæmt spálíkani (margfeldismeðaltal 5-95 hundraðshlutamörkum) eftir gjöf atezolizumabs undir húð eða í bláæð

Breyta	Tecentriq undir húð	Atezolizumab í bláæð
C_{trough} við jafnvægi ^a (míkróg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC við jafnvægi ^a (míkróg/ml•dag)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^a Útsetning samkvæmt spálíkani, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum

Frásög

Tecentriq stungulyf er gefið með inndælingu undir húð.

Samkvæmt þýðisgreiningu á gögnum um lyfjahvörf úr meðferðarlotu 1 í slembiröðuðum hluta IMscin001-rannsóknarinnar var aðgengi 61% og fyrsta stigs frásogshraði (K_a) var 0,37 (1/dag).

Margfeldismeðaltal (geometric mean) hámarksþéttni atezolizumabs í sermi (C_{max}) var 189 míkrog/ml og miðgildi tíma þar til hámarksþéttni í sermi var náð (T_{max}) var 4,5 dagar.

Dreifing

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að hjá dæmigerðum sjúklingi sé dreifingarrúmmál miðjuhólfs (central compartment volume of distribution) 3,28 l og að rúmmál við jafnvægi sé 6,91 l.

Umbrot

Umbrot atezolizumabs hefur ekki verið rannsakað sérstaklega. Brotthvarf mótefna verður yfirleitt með niðurbroti.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að úthreinsun atezolizumabs sé 0,200 l/dag og dæmigerður endanlegur helmingunartími sé 27 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og greiningu á útsetningu og svörun hafa aldur (21-89 ára), heimshluti, kynþáttur, skerðing nýrnastarfsemi, væg skerðing lifrarástarfsemi, umfang tjáningar PD-L1 eða ECOG-færnistuðull engin áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs. Líkamspýngd, kyn, tilvist mótefna gegn atezolizumabi (ADA), albúmíngildi og æxlisbyrði hafa tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf atezolizumabs, en þau skipta ekki máli klínískt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Aldraðir

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa öldruðum sjúklingum. Áhrif aldurs á lyfjahvörf atezolizumabs voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Aldur reyndist ekki vera marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf atezolizumabs sem gefið var í bláæð hjá sjúklingum á aldursbilinu 21-89 ára ($n=472$), miðgildi aldurs var 62 ár. Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum atezolizumabs milli sjúklinga <65 ára ($n=274$), sjúklinga á aldrinum 65–75 ára ($n=152$) og sjúklinga >75 ára ($n=46$) (sjá kafla 4.2).

Enginn munur sem skipti máli klínískt sást á lyfjahvörfum atezolizumabs sem gefið var undir húð milli sjúklinga <65 ára ($n = 138$), sjúklinga á aldursbilinu 65 - 75 ára ($n = 89$) og sjúklinga >75 ára ($n = 19$).

Börn

Niðurstöður varðandi lyfjahvörf úr einni opinni, fjölsetra rannsókn á fyrri stigum klínískrar þróunar (early phase), sem framkvæmd var hjá börnum (<18 ára, $n=69$) og ungum fullorðnum einstaklingum (18-30 ára, $n=18$), sýndu að úthreinsun og dreifingarrúmmál atezolizumabs sem gefið var í bláæð voru sambærileg milli barna sem fengu 15 mg/kg líkamspýngdar og ungra fullorðinna einstaklinga sem fengu 1.200 mg af atezolizumabi í bláæð á 3 vikna fresti, þegar leiðrétt hafði verið fyrir líkamspýngd, og var tilhneiging til minni útsetningar með minnkandi líkamspýngd hjá börnum. Þessi munur tengdist ekki minnkun á þéttni atezolizumabs niður fyrir lækningalega markþéttni. Gögn um börn <2 ára eru takmörkuð og því er ekki hægt að draga af þeim öruggar ályktanir.

Engar sérstakar rannsóknir á notkun Tecentriq stungulyfs hafa verið gerðar hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs sem gefið var í bláæð milli sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúlúnarhraði [eGFR] 60 til 89 ml/mín/1,73 m²; n=208) eða sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 59 ml/mín/1,73 m²; n=116) og sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín/1,73 m²; n=140). Eingöngu fáir sjúklingar voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín/1,73 m²; n=8) (sjá kafla 4.2). Áhrif alvarlegrar skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

Enginn munur sem skipti máli klínískt sást á úthreinsun atezolizumabs sem gefið var undir húð milli sjúklinga með vægt (eGFR 60 til 89 ml/mín/1,73 m²; n = 111) eða miðlungi alvarlega (eGFR 30 til 59 ml/mín/1,73 m²; n = 32) skerta nýrnastarfsemi, borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR 90 ml/mín/1,73 m² eða meira; n = 103).

Skert lifrastarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun atezolizumabs handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun atezolizumabs sem gefið var í bláæð eða undir húð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (gallrauði ≤ efri mörk eðlilegra gilda og ASAT > efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði >1,0 til 1,5 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) eða sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi (gallrauði >1,5 til 3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) borið saman við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi (gallrauði ≤ efri mörk eðlilegra gilda og ASAT ≤ efri mörk eðlilegra gilda). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi (gallrauði >3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er). Skerðing á lifrastarfsemi var skilgreind samkvæmt viðmiðum vinnuhóps Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um skerta starfsemi líffæra fyrir vanstarfsemi lifrar (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) criteria of hepatic dysfunction) (sjá kafla 4.2). Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi (gallrauði >3 × efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) á lyfjahvörf atezolizumabs eru ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum atezolizumabs.

Stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum atezolizumabs. Ekki er þó búist við að einstofna mótefni breyti DNA eða litningum.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á frjósemi; mat á æxlunarferum karlkyns og kvenkyns cynomolgus apa var þó hluti af rannsókn á langvinnum eituráhrifum. Vikuleg gjöf atezolizumabs í bláæð hjá kvenkyns öpum við áætlað AUC sem var u.þ.b. 6 sinnum AUC hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta olli óreglulegum tíðahring og skorti á nýjum gulbúum í eggjastokkum, og voru þau áhrif afturkræf. Engin áhrif sáust á karlkyns æxlunarferi.

Vanskapandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum atezolizumabs á æxlun eða vansköpun hjá dýrum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að hömlun PD-L1/PD-1 boðkerfisins getur leitt til ónæmismiðlaðrar höfnunar fósturs, sem leiðir til fósturdauða. Gjöf atezolizumabs getur haft skaðleg áhrif á fóstur, þ.m.t. valdið dauða fósturvísa og fóstura.

Lyf til gjafar undir húð

Hýalúronídasi er til staðar í flestum vefjum mannslíkamans. Forklínískar upplýsingar um hýalúronídasa sem framleiddur er með erfðatækni benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, þ.m.t. mælibreytur fyrir lyfjafræðilegt öryggi. Rannsóknir á eiturverkunum rHuPH20 á æxlun sýndu eituráhrif á fóstur og fósturvísa hjá músunum við mikla altæka útsetningu, en engin vanskapandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýalúronídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20)
L-histidín
Ediksýra
L-metionín
Pólýsorbit 20
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

2 ár.

Tilbúin sprauta

Eftir að lyfið hefur verið dregið úr hettuglasinu upp í sprautuna er Tecentriq stungulyf efnafræðilega og eðlisfræðilega stöðugt í allt að 30 daga við 2°C til 8°C og í allt að 8 klukkustundir við ≤30°C í daufri dagsbirtu, talið frá undirbúningi sprautunnar.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax eftir að hún hefur verið dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna, þar sem lyfið inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema undirbúningur hafi verið framkvæmdur við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir undirbúning sprautunnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með tappa úr bútýlgúmmí og álhettu með fjólubláu plastloki sem hægt er að smella af, sem inniheldur 15 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkning með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur sprautunnar

Skoða á Tecentriq stungulyf áður en lyfið er gefið til að tryggja að það innihaldi ekki agnir eða sé mislitað.

Tecentriq stungulyf er tilbúin lausn sem EKKI á að þynna eða blanda við önnur lyf. Má ekki hrista.

Tecentriq stungulyf er eingöngu einnota og á heilbrigðisstarfsmaður að annast undirbúning þess.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq stungulyfs og pólýprópýlens (PP), pólýkarbónats (PC), ryðfrís stáls (SS), pólývinýlklóríðs (PVC) eða pólýúretans (PU).

Tecentriq stungulyf inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni.

- Takið hettuglasið úr kæli og leyfið lausninni að ná herbergishita.
- Notið sæfða sprautu og flutningsnál (mælt með stærð 18G) til að draga upp allt innihald hettuglassins af Tecentriq stungulyfi.
- Fjarlægið flutningsnálina og tengið sprautuna við búnað til inndælingar undir húð (t.d. vængjanál/fiðrildanál) með nál úr ryðfríu stáli af stærð 23-25G. Við gjöf lyfsins á að nota búnað til inndælingar undir húð með ónýttu rúmmáli sem er EKKI meira en 0,5 ml.
- Fyllið slöngu búnaðarins til inndælingar undir húð með lyfjalausninni til að fjarlægja loftbólur úr henni, en hættið áður en lausnin berst alla leið í nálina.
- Gangið úr skugga um að sprautan innihaldi nákvæmlega 15 ml af lausninni eftir að slangan hefur verið fyllt og allt umframrúmmál fjarlægt úr sprautunni.
- Gefið lyfið tafarlaust til að koma í veg fyrir að nálin stíflist. EKKI á að geyma tilbúnað sprautur sem hafa verið tengdar við búnað til inndælingar undir húð sem þegar hefur verið fyllt.

Sjá „Geymsla sprautunnar“ hér fyrir neðan ef skammturinn er ekki gefinn tafarlaust.

Geymsla sprautunnar

- Ef ekki á að gefa skammtinn tafarlaust á að draga allt innihald hettuglassins af Tecentriq stungulyfi upp í sprautuna að viðhafðri smitgát, sem á að duga til að gefa skammtinn (15 ml) og fylla búnaðinn til inndælingar undir húð. Fjarlægið flutningsnálina og setjið lok á sprautuna. EKKI á að tengja sprautuna við búnað til inndælingar undir húð og geyma sprautuna þannig.
- Ef sprautan er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita áður en lyfið er gefið.

Förgun

Lágmarka á losun Tecentriq í umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1220/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. apríl 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
SVISS

og

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
ÞÝSKALAND

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
ÞÝSKALAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Tecentriq í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi um innihald og útlit fræðsluefnis, ásamt samskiptaleiðum, dreifingaráætlun, og öðru sem snýr að efninu, við lyfjafirvöld í hverju aðildarlandi.

Markmiðið með fræðsluefninu er að auka vitund og veita upplýsingar um merki og einkenni mikilvægra þekktra áhættuþátta við notkun atezolizumab, þ.m.t. tiltekna ónæmismiðlaðar aukaverkanir og innrennslistengd viðbrögð, og hvernig á að meðhöndla þá.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Tecentriq er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn sem geta ávísað Tecentriq og allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem nota Tecentriq aðgang að/fái eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort

Sjúklingakortið á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Stutt kynning á atezolizumab (ábending og tilgangur lyfsins)
- Upplýsingar um að atezolizumab getur valdið alvarlegum aukaverkunum á meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur, sem þarfnast tafarlausrar meðhöndlunar
- Lýsingar á aðal merkjum og einkennum eftirfarandi þátta er varða öryggi og áminning um mikilvægi þess að láta lækinn sem annast meðferðina tafarlaust vita ef einkenna verður vart, þau eru viðvarandi eða versna:
 - Ónæmismiðluð lifrabólga
 - Ónæmismiðluð lungnabólga
 - Ónæmismiðluð ristilbólga
 - Ónæmismiðluð brisbólga
 - Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar (sykursýki af tegund 1, vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna og heiladingulsbólga)
 - Ónæmismiðlaðir taugakvillar (Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni/vöðvaslensfár, andlitslömum)
 - Ónæmismiðluð mænubólga
 - Ónæmismiðluð heila- og heilahimnubólga
 - Ónæmismiðluð hjartavöðvabólga
 - Ónæmismiðluð nýrnabólga
 - Ónæmismiðluð vöðvabólga
 - Ónæmismiðlaðir gollurshússkvillar
 - Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti
 - Innrennslistengd viðbrögð
- Varnaðarorð fyrir sjúklinga varðandi mikilvægi þess að ráðfæra sig strax við lækinn ef einhver upptalinna merkja eða einkenna koma fram og mikilvægi þess að reyna ekki að meðhöndla sig sjálfur.
- Áminning um að hafa sjúklingakortið alltaf meðferðis og sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem veita þeim meðferð.
- Einnig skal hvatt til þess að á kortið séu skráðar upplýsingar um lækinn og kortið á að innihalda varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem veitt gætu sjúklingnum meðferð hvenær sem er, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn notar Tecentriq.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tecentriq 840 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 14 ml hettuglas með þykkni inniheldur 840 mg af atezolizumabi.
Eftir þynningu á endanleg þéttni þynntrar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, hrein ediksýra, súkrósi, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
840 mg/14 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Hristið ekki hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1220/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tecentriq 840 mg innrennslispykkni, lausn
atezolizumab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

840 mg/14 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi.
Eftir þynningu á endanleg þéttni þynntrar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, hrein ediksýra, súkrósi, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1.200 mg/20 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Hristið ekki hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1220/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**HETTUGLAS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.200 mg/20 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tecentriq 1.875 mg stungulyf, lausn
atezolizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1.875 mg af atezolizumabi í 15 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: hýalúronídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20), L-histidín, ediksýra, L-metíonín, pólýsorbit 20, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1.875 mg/15 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hristið ekki hettuglasið

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1220/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tecentriq 1.875 mg stungulyf, lausn
atezolizumab
Eingöngu til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Eingöngu til notkunar undir húð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.875 mg/15 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tecentriq 840 mg innrennslisþykkni, lausn
Tecentriq 1.200 mg innrennslisþykkni, lausn
atezolizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að bera sjúklingakortið alltaf á sér meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækniinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq
3. Hvernig nota á Tecentriq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tecentriq
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað

Hvað er Tecentriq?

Tecentriq er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið atezolizumab.

- Það er lyf úr flokki einstofna mótefna.
- Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast sértækt við tiltekin markefni í líkamanum.
- Mótefnið getur hjálpað ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Við hverju er Tecentriq notað?

Tecentriq er notað handa fullorðnum sjúklingum til meðferðar við:

- tegund krabbameins í þvagblöðru sem nefnist þvagfæraþekjukrabbamein (urothelial carcinoma)
- tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð
- tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein af smáfrumugerð
- tegund brjóstakrabbameins sem nefnist þríneikvætt brjóstakrabbamein
- tegund lifrarkrabbameins sem nefnist lifrarfrumukrabbamein

Sjúklingar gætu fengið Tecentriq ef krabbameinið hefur dreifst til annarra hluta líkamans eða hefur tekið sig upp aftur eftir fyrri meðferð.

Sjúklingar gætu fengið Tecentriq eftir skurðaðgerð og meðferð með öðrum krabbameinslyfjum ef lungnakrabbameinið hefur ekki dreifst til annarra hluta líkamans. Meðferð eftir skurðaðgerð kallast viðbótarmeðferð.

Tecentriq gæti verið gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla annarra krabbameinslyfja sem þú gætir fengið. Leitið til læknisins ef spurningar vakna um þessi lyf.

Hvernig verkar Tecentriq?

Tecentriq verkar með því að bindast tilteknu próteini í líkamanum sem nefnist PD-L1 (programmed death-ligand 1). Þetta prótein bælir ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans og verndar þannig krabbameinsfrumur fyrir frumum ónæmiskerfisins. Með því að bindast próteininu hjálpar Tecentriq ónæmiskerfinu að vinna gegn krabbameininu.

2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq

Ekki má gefa þér Tecentriq

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tecentriq er notað ef:

- þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (kvilli þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- þér hefur verið sagt að sjúkdómurinn hafi dreift sér til heilans
- þú hefur sögu um bólgu í lungum (lungnabólga)
- þú ert með eða hefur fengið langvinna veirusýkingu í lifur, þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- þú ert með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV) eða alnæmi (AIDS)
- þú ert með verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (hjartasjúkdóm) eða blóðsjúkdóm eða líffæraskemmdir vegna ónógs blóðflæðis
- þú hefur fundið fyrir alvarlegum aukaverkunum af völdum meðferðar með öðrum mótefnum sem hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameini
- þú hefur fengið lyf til að örva ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lyf til að bæla ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lifandi, veiklað bóluefni
- þú hefur fengið lyf við sýkingu (sýklalyf) á síðustu tveimur vikum

Tecentriq hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgu í hlutum líkamans. Hætta á að þú fáið slíkar aukaverkanir getur verið aukin ef þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (kvilli þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur). Þú gætir einnig fundið fyrir tíðum köstum sjálfsnæmissjúkdómsins, en meirihluti þeirra er vægur.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Tecentriq getur valdið aukaverkunum sem segja þarf læknum frá tafarlaust. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkennum:

- bólgu í lungum (lungnabólgu): meðal einkenna geta verið nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði og brjóstverkur
- bólgu í lifur (lifrabólgu): meðal einkenna geta verið gullitun húðar eða augna, ógleði, uppköst, blæðingar eða mar, dökkt þvag og magaverkur
- bólgu í þörmum (ristilbólgu): meðal einkenna geta verið niðurgangur (vökvakenndar, lausar eða mjúkar hægðir), blóð í hægðum og magaverkur
- bólgu í skjaldkirtli, nýrnahettum eða heiladingli (vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna eða heiladingulsbólgu): meðal einkenna geta verið þreyta, þyngdartap, þyngdaraukning, skapbreytingar, hárlos, hægðatregða, sundl, höfuðverkur, aukinn þorsti, aukin þvagmyndun og breytingar á sjón

- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. alvarlegt og stundum lífshættulegt vandamál sem stafar af sýru í blóðinu vegna sykursýki (ketónblóðsýring): meðal einkenna geta verið meira hungur eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglátsþörf, þyngdartap, þreytutilfinning eða erfiðleikar við að hugsa skýrt, sæt eða ávaxtakennd lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita, ógleði eða uppköst, magaverkur, eða djúpur og hraður andardráttur
- bólgu í heila (heilabólgu) eða himnunni sem umlykur mænu og heila (heilahimnubólgu): meðal einkenna geta verið stífleiki í hálsi, höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, uppköst, ljósnæmi í augum, rugl og syfja
- bólgu eða kvilla í taugum (taugakvilla): meðal einkenna geta verið máttleysi í vöðvum í handleggjum og fótleggjum eða í andlitsvöðvum, tvísýni, talerfiðleikar og erfiðleikar við að tyggja, dofi eða náladofi í höndum og fótum
- bólgu í mænu (mænubólgu): meðal einkenna geta verið verkur, óeðlileg skynjun svo sem dofi, náladofi, kuldatilfinning eða sviðatilfinning, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum og þvagblöðru og þarmavandamál
- bólgu í brisi (brisebólgu): meðal einkenna geta verið kviðverkur, ógleði og uppköst
- bólgu í hjartavöðva: meðal einkenna geta verið mæði, minnkað úthald, þreytutilfinning, brjóstverkur, bólgur ökkla eða fótleggir, óreglulegur hjartsláttur og yfirlið
- bólgu í nýrum (nýrnabólgu): meðal einkenna geta verið breytingar á magni og lit þvags, verkur í mjaðmagrind og þroti í líkamanum, sem getur leitt til nýrnabilunar
- bólgu í vöðvum (vöðvabólgu): meðal einkenna geta verið máttleysi í vöðvum, þreyta eftir að hafa gengið eða staðið uppréttur, hras eða fall og vandamál við kyngingu eða öndun
- alvarlegum viðbrögðum sem tengjast innrennslinu (tilvik sem koma fram meðan á innrennslinu stendur eða innan eins dags eftir að því lýkur), meðal þeirra geta verið hiti, kuldaþrollur, mæði og hitaþot
- alvarlegum húðviðbrögðum; þar á meðal geta verið útbrot, kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði
- bólgu í sekknum sem umlykur hjartað, með vöðvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar): einkenni eru svipuð einkennum hjartavöðvabólgu og meðal þeirra geta verið brjóstverkur (yfirleitt í framanverðu brjósti, sár og versnar við djúpa öndun en batnar við að setjast upp og halla sér fram ef um er að ræða bólgu í sekknum sem umlykur hjartað), hósti, óreglulegur hjartsláttur, þroti á öklum, fótleggjum eða kvið, mæði, þreyta og yfirlið
- kvilla þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast trafrumur og eitilfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum (eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti): meðal einkenna geta verið stækkuð lifur og/eða milta, útbrot á húð, stækkaðir eitlar, öndunarerfiðleikar, að fá marbletti af litlu tilefni, röskun á nýrnastarfsemi og hjartavandamál

Ef þú tekur eftir einhverjum ofantalinna einkenna skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum. Læknirinn gæti:

- Gefið þér önnur lyf til að koma í veg fyrir aukaverkanir og draga úr einkennum.
- Frestað gjöf næsta skammts af Tecentriq.
- Hætt meðferð þinni með Tecentriq.

Rannsóknir og próf

Áður en meðferð er hafin mun læknirinn rannsaka almennt heilsufar þitt. Meðan á meðferðinni stendur munu einnig verða tekin hjá þér blóðsýni til rannsókna.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára þetta lyf. Það er vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun Tecentriq hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Tecentriq

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtalyf.

Meðganga og getnaðarvarnir

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Þunguðum konum mun ekki verða gefið Tecentriq nema lækinn telji það nauðsynlegt. Það er vegna þess að áhrif Tecentriq á þungaðar konur eru ekki þekkt – hugsanlegt er að lyfið geti skaðað ófædd börn.
- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn:
 - meðan á meðferð með Tecentriq stendur og
 - í 5 mánuði eftir að þær fá síðasta skammt af lyfinu.
- Konur sem verða þungaðar meðan þær fá meðferð með Tecentriq verða að láta lækinn vita af því.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Tecentriq berst í brjóstamjólk. Spyrðu lækinn hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta meðferð með Tecentriq.

Akstur og notkun véla

Tecentriq hefur lítils háttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu þó ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

Tecentriq inniheldur pólýsorbit

Tecentriq 840 mg inniheldur 5,6 mg af pólýsorbiti 20 í hverjum 14 ml skammti, sem jafngildir 0,4 mg/ml. Tecentriq 1.200 mg inniheldur 8,0 mg af pólýsorbiti 20 í hverjum 20 ml skammti, sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorbit-efni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækinn vita ef ofnæmi er þekkt.

Sjúklingakort

Mikilvægar upplýsingar úr þessum fylgiseðli eru á sjúklingakorti sem lækinn afhendir þér. Mikilvægt er að geyma sjúklingakortið og sýna það maka eða umönnunaraðilum.

3. Hvernig nota á Tecentriq

Læknir með reynslu af meðferð við krabbameini mun gefa þér Tecentriq á sjúkrahúsi eða læknastofu.

Tvær mismunandi gerðir (lyfjaform) af Tecentriq eru fáanlegar:

- önnur er gefin með innrennsli í bláæð
- hin er gefin með inndælingu undir húð.

Lækinn gæti íhugað að skipta úr meðferð þinni með Tecentriq í bláæð í meðferð með Tecentriq undir húð (eða öfugt) ef það er talið henta þér.

Hve stóran skammt af Tecentriq á að gefa í bláæð?

Ráðlagður skammtur er annaðhvort:

- 840 milligrömm (mg) á tveggja vikna fresti eða
- 1.200 milligrömm (mg) á þriggja vikna fresti eða
- 1.680 milligrömm (mg) á fjögurra vikna fresti.

Hvernig er Tecentriq gefið í bláæð?

Tecentriq er gefið með innrennsli í bláæð (IV).

Fyrsta innrennslið er gefið á 60 mínútum.

- Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér meðan á fyrsta innrennslinu stendur.
- Ef þú færð engin viðbrögð við fyrsta innrennslinu má gefa næstu innrennsli á 30 mínútum.

Hve lengi stendur meðferðin?

Læknirinn mun halda áfram að gefa þér Tecentriq þar til þú hefur ekki lengur gagn af því. Þó er hugsanlegt að meðferðinni verði hætt ef aukaverkanir verða of miklar.

Ef gleymist að gefa skammt af Tecentriq

Ef þú missir af lyfjagjöf skaltu bóka annan tíma tafarlaust. Til að meðferðin hafi full áhrif er mikilvægt að halda áfram að fá innrennsli.

Ef hætt er að gefa þér Tecentriq

Ekki á að hætta meðferð með Tecentriq nema ræða það fyrst við lækinn. Það er vegna þess að áhrif lyfsins hætta ef meðferðinni er hætt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana eða ef þær versna. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum.

Ef Tecentriq er notað eitt sér

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Tecentriq þegar lyfið er notað eitt sér:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hiti
- ógleði
- uppköst
- mikil þreyta með algeru þróttleysi
- þróttleysi
- kláði í húð
- niðurgangur
- liðverkir
- útbrot

- minnkuð matarlyst
- mæði
- þvagfærasýking
- bakverkur
- hósti
- höfuðverkur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- bólga í lungum (lungnabólga)
- lítil súrefnismettun í blóði, sem getur valdið mæði, sem afleiðing bólgu í lungum (súrefnisskortur)
- magaverkur
- vöðva- og beinverkir
- bólga í lifur
- hækkuð gildi lifrarensíma (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um lifrabólgu
- kyngingarerfiðleikar
- blóðpróf sem sýna lág gildi kalíums (kalíumskortur) eða natríums (natríumskortur) í blóði
- lágur blóðþrýstingur
- vanvirkur skjaldkirtill
- ofnæmisviðbrögð (innrennslistengd viðbrögð, ofnæmi eða bráðafnæmi)
- inflúensulíkur lasleiki
- kuldahrollur
- bólga í þörmum
- lítill fjöldi blóðflagna, sem getur aukið líkur á blæðingum eða mari
- hár blóðsykur
- kvef (nefkoksbólga)
- verkur í munni og koki eða munnþurrkur
- húðþurrkur
- óeðlilegar niðurstöður á nýrnaprófi (hugsanlegar nýrnaskemmdir)
- ofvirkur skjaldkirtill
- bólga í sekknum sem umlykur hjartað, með vökvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- bólga í brisi
- dofi eða lömum, sem geta verið merki um Guillain Barré-heilkenni
- bólga í himnunni sem umlykur mænu og heila
- lág gildi nýrnahettuhormóna í blóði
- sykursýki af tegund 1 (þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- vöðvabólga
- rauðir, þurrir og flagnandi flekkir á þykknaðri húð (sóri)
- bólga í nýrum
- kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði, sem geta verið alvarleg (alvarleg húðviðbrögð)
- bólga í heiladingli, kirtli sem er undir heilanum
- hækkað gildi kreatínínasa í blóði (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um bólgu í vöðvum eða hjarta

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- bólga í hjartavöðva
- vöðvaslensfár (myasthenia gravis), sjúkdómur sem veldur máttleysi í vöðvum
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)

- eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti, kvilli þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast traffrumur og eitilfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum
- bólga í mænu (mænubólga)
- máttleysi í andlitstaugum og -vöðvum (andlitslömum)
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátsþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðra kviðarholi
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ef Tecentriq er notað ásamt krabbameinslyfjum

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Tecentriq var gefið ásamt krabbameinslyfjum:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna, sem getur valdið þreytu og mæði
- lítill fjöldi hvíttra blóðkorna, með eða án hita, sem getur aukið hættu á sýkingum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- lítill fjöldi blóðflagna, sem getur aukið líkur á mari og blæðingum (blóðflagnafæð)
- hægðatregða
- taugaskemmdir sem leiða hugsanlega til dofa, verks og/eða skorts á hreyfigetu (útlægur taugakvilli)
- vanvirkur skjaldkirtill
- lystarleysi
- mæði
- niðurgangur
- ógleði
- kláði í húð
- útbrot
- liðverkir
- mikil þreytutilfinning
- hiti
- höfuðverkur
- hósti
- vöðva- og beinverkir
- uppköst
- bakverkur
- þróttleysi
- lungnasýking
- kvef (nefkoksbólga)
- hárlós
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- þroti í handleggjum eða fótleggjum

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- blóðpróf sem sýna lág gildi kalíums eða natríums í blóði
- bólga í munni eða vörum
- hæsi (raddtruflun)

- lág gildi magnesíums (blóðmagnesíumlækkun), sem getur valdið máttleysi og krampa í vöðvum, dofa og verk í handleggjum og fótleggjum
- prótein í þvagi (próteinmiga)
- yfirlið
- hækkun gildi lifrarensíma (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um lifrabólgu
- breytingar á bragðskyni (bragðtruflanir)
- fækkun eítílfrumna (tegund hvítra blóðkorna), sem tengist aukinni hættu á sýkingum
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaþrófa (hugsanlegar nýrnaskemmdir)
- ofvirkur skjaldkirtill (ofstarfsemi skjaldkirtils)
- sundl
- innrennslistengd viðbrögð
- alvarleg sýking í blóði (sýklasótt)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- rauðir, þurrir og flagnandi flekkir á þyknaðri húð (sóri)
- kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði, sem geta verið alvarleg (alvarleg húðviðbrögð)
- bólga í sekknum sem umlykur hjartað, með vökvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar)
- bólga í heiladingli, kirtli sem er undir heilanum

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti, kvilli þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast trafrumur og eítílfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum
- máttleysi í andlitstaugum og -vöðvum (andlitslömun)
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ef vart verður við einhverjar af ofantöldum aukaverkunum eða ef þær versna á að láta lækinn vita tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tecentriq

Heilbrigðisstarfsmenn munu geyma Tecentriq á sjúkrahúsinu eða læknaðstofunni. Geymsluskilyrði eru sem hér segir:

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki á að geyma blandaða lausn lengur en í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), nema þynning hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.
- Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Heilbrigðisstarfsmaður mun farga lyfi sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tecentriq inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atezolizumab. Hver ml inniheldur 60 mg af atezolizumabi. Hvert 14 ml hettuglas inniheldur 840 mg af atezolizumabi. Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 1.200 mg af atezolizumabi.
- Eftir þynningu á endanleg þéttni þynntrar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, hrein ediksýra, súkrósi, pólýsorbit 20 (sjá kafla 2 „Tecentriq inniheldur pólýsorbit“) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tecentriq og pakkningastærðir

Tecentriq er innrennislíþykkni, lausn. Það er tær, litlaus eða lítillega gulleitur vökvi.

Tecentriq er fáanlegt í pakkningu sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta
(see Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Þynningarleiðbeiningar

Fyrir ráðlagðan 840 mg skammt: Draga á upp 14 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Fyrir ráðlagðan 1.200 mg skammt: Draga á upp 20 ml af Tecentriq þykkni úr hettuglasinu og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Fyrir ráðlagðan 1.680 mg skammt: Draga á upp 28 ml af Tecentriq þykkni úr tveimur 840 mg hettuglösum af Tecentriq og þynna í innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefíni (PO), pólýetýleni (PE) eða pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar.

Eftir þynningu á endanleg þéttni þynntrar lausnar að vera á bilinu 3,2 til 16,8 mg/ml. Hvolfa á pokaum varlega til að blanda lausnina án þess að hún freyði. Gefa á innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð.

Skoða á lyf til gjafar í æð fyrir notkun, með tilliti til agna eða mislitunar. Ekki á að nota lausnina ef vart verður við agnir eða mislitun.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq og innrennslispoka með yfirborð úr PVC, PO, PE eða PP. Ekki hefur heldur sést neinn ósamrýmanleiki milli lyfsins og síuhimnu úr pólýetersúlfóni eða pólýsúlfóni eða innrennslisbúnaðar og annarra hjálpartækja fyrir innrennsli úr PVC, PE, pólýbútadíeni eða pólýeterúretani. Notkun síu á innrennsslislöngunni er valkvæð.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 24 klukkustundir við $\leq 30^{\circ}\text{C}$ og í allt að 30 daga við 2°C til 8°C eftir að lyfið er blandað.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina strax eftir að hún hefur verið blönduð. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C eða í 8 klukkustundir við herbergishita ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), nema þynning hafi verið framkvæmd við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

Lyfjagjöf

Tecentriq er til notkunar í bláæð. Ekki má gefa innrennslið sem inndælingu eða hleðsluskammt (bolus).

Gefa á upphafsskammt af Tecentriq á 60 mínútum. Ef fyrsta innrennsli þolist vel má gefa öll síðari innrennsli á 30 mínútum.

Ekki má gefa önnur lyf samtímis um sömu innrennsslislöngu.

Förgun

Lágmarka á losun Tecentriq í umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tecentriq 1.875 mg stungulyf, lausn atezolizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að bera sjúklingakortið alltaf á sér meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq
3. Hvernig nota á Tecentriq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tecentriq
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tecentriq og við hverju það er notað

Hvað er Tecentriq?

Tecentriq er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið atezolizumab.

- Það er lyf úr flokki einstofna mótefna.
- Einstofna mótefni eru prótein sem þekkja og bindast sértækt við tiltekin markefni í líkamanum.
- Mótefnið getur hjálpað ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameininu.

Við hverju er Tecentriq notað?

Tecentriq er notað handa fullorðnum sjúklingum til meðferðar við:

- tegund krabbameins í þvagblöðru sem nefnist þvagfæraþekjukrabbamein (urothelial carcinoma)
- tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð
- tegund lungnakrabbameins sem nefnist lungnakrabbamein af smáfrumugerð
- tegund brjóstakrabbameins sem nefnist þríneikvætt brjóstakrabbamein
- tegund lifrarkrabbameins sem nefnist lifrarfrumukrabbamein

Sjúklingar gætu fengið Tecentriq ef krabbameinið hefur dreifst til annarra hluta líkamans eða hefur tekið sig upp aftur eftir fyrri meðferð.

Sjúklingar gætu fengið Tecentriq eftir skurðaðgerð og meðferð með öðrum krabbameinslyfjum ef lungnakrabbameinið hefur ekki dreifst til annarra hluta líkamans. Meðferð eftir skurðaðgerð kallast viðbótarmeðferð.

Tecentriq gæti verið gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðla annarra krabbameinslyfja sem þú gætir fengið. Leitið til læknisins ef spurningar vakna um þessi lyf.

Hvernig verkar Tecentriq?

Tecentriq verkar með því að bindast tilteknu próteini í líkamanum sem nefnist PD-L1 (programmed death-ligand 1). Þetta prótein bælir ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans og verndar þannig krabbameinsfrumur fyrir frumum ónæmiskerfisins. Með því að bindast próteininu hjálpar Tecentriq ónæmiskerfinu að vinna gegn krabbameininu.

2. Áður en byrjað er að nota Tecentriq

Ekki má gefa þér Tecentriq

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir atezolizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert í vafa skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tecentriq er notað ef:

- þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (kvilli þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur)
- þér hefur verið sagt að sjúkdómurinn hafi dreift sér til heilans
- þú hefur sögu um bólgur í lungum (lungnabólga)
- þú ert með eða hefur fengið langvinna veirusýkingu í lifur, þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C
- þú ert með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV) eða alnæmi (AIDS)
- þú ert með verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (hjartasjúkdóm) eða blóðsjúkdóm eða líffæraskemmdir vegna ónógs blóðflæðis
- þú hefur fundið fyrir alvarlegum aukaverkunum af völdum meðferðar með öðrum mótefnum sem hjálpa ónæmiskerfinu að berjast gegn krabbameini
- þú hefur fengið lyf til að örva ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lyf til að bæla ónæmiskerfið
- þú hefur fengið lifandi, veiklað bóluefni
- þú hefur fengið lyf við sýkingu (sýklalyf) á síðustu tveimur vikum

Tecentriq hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgu í hlutum líkamans. Hætta á að þú fáið slíkar aukaverkanir getur verið aukin ef þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (kvilli þar sem líkaminn ræðst á eigin frumur). Þú gætir einnig fundið fyrir tíðum köstum sjálfsnæmissjúkdómsins, en meirihluti þeirra er vægur.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tecentriq.

Tecentriq getur valdið aukaverkunum sem segja þarf læknum frá tafarlaust. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkennum:

- bólgu í lungum (lungnabólgu): meðal einkenna geta verið nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði og brjóstverkur
- bólgu í lifur (lifrabólgu): meðal einkenna geta verið gullitun húðar eða augna, ógleði, uppköst, blæðingar eða mar, dökkt þvag og magaverkur
- bólgu í þörmum (ristilbólgu): meðal einkenna geta verið niðurgangur (vökvakenndar, lausar eða mjúkar hægðir), blóð í hægðum og magaverkur
- bólgu í skjaldkirtli, nýrnahettum eða heiladingli (vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, vanstarfsemi nýrnahettna eða heiladingulsbólgu): meðal einkenna geta verið þreyta, þyngdartap, þyngdaraukning, skapbreytingar, hárlos, hægðatregða, sundl, höfuðverkur, aukinn þorsti, aukin þvagmyndun og breytingar á sjón

- sykursýki af tegund 1, þ.m.t. alvarlegt og stundum lífshættulegt vandamál sem stafar af sýru í blóðinu vegna sykursýki (ketónblóðsýring): meðal einkenna geta verið meira hungur eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglátsþörf, þyngdartap, þreytutilfinning eða erfiðleikar við að hugsa skýrt, sæt eða ávaxtakennd lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita, ógleði eða uppköst, magaverkur, eða djúpur og hraður andardráttur
- bólgu í heila (heilabólgu) eða himnunni sem umlykur mænu og heila (heilahimnubólgu): meðal einkenna geta verið stífleiki í hálsi, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, uppköst, ljósnæmi í augum, rugl og syfja
- bólgu eða kvilla í taugum (taugakvilla): meðal einkenna geta verið máttleysi í vöðvum í handleggjum og fótleggjum eða í andlitsvöðvum, tvísýni, talerfiðleikar og erfiðleikar við að tyggja, dofi eða náladofi í höndum og fótum
- bólgu í mænu (mænubólgu): meðal einkenna geta verið verkur, óeðlileg skynjun svo sem dofi, náladofi, kuldatilfinning eða sviðatilfinning, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum og þvagblöðru og þarmavandamál
- bólgu í brisi (brisebólgu): meðal einkenna geta verið kviðverkur, ógleði og uppköst
- bólgu í hjartavöðva: meðal einkenna geta verið mæði, minnkað úthald, þreytutilfinning, brjóstverkur, bólgur ökkla eða fótleggir, óreglulegur hjartsláttur og yfirlið
- bólgu í nýrum (nýrnabólgu): meðal einkenna geta verið breytingar á magni og lit þvags, verkur í mjaðmagrind og þroti í líkamanum, sem getur leitt til nýrnabilunar
- bólgu í vöðvum (vöðvabólgu): meðal einkenna geta verið máttleysi í vöðvum, þreyta eftir að hafa gengið eða staðið uppréttur, hras eða fall og vandamál við kyngingu eða öndun
- alvarlegum viðbrögðum sem tengjast inndælingunni (tilvik sem koma fram meðan á inndælingunni stendur eða innan eins dags eftir að henni lýkur), meðal þeirra geta verið hiti, kuldahrollur, mæði og hitaþot
- alvarlegum húðviðbrögðum; þar á meðal geta verið útbrot, kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði
- bólgu í sekknum sem umlykur hjartað, með vöðvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar): einkenni eru svipuð einkennum hjartavöðvabólgu og meðal þeirra geta verið brjóstverkur (yfirleitt í framanverðu brjósti, sár og versnar við djúpa öndun en batnar við að setjast upp og halla sér fram ef um er að ræða bólgu í sekknum sem umlykur hjartað), hósti, óreglulegur hjartsláttur, þroti á öklum, fótleggjum eða kvið, mæði, þreyta og yfirlið
- kvilla þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast traffrumur og eitilfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum (eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti): meðal einkenna geta verið stækkuð lifur og/eða milta, útbrot á húð, stækkaðir eitlar, öndunarerfiðleikar, að fá marbletti af litlu tilefni, röskun á nýrnastarfsemi og hjartavandamál

Ef þú tekur eftir einhverjum ofantalinna einkennum skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum. Læknirinn gæti:

- Gefið þér önnur lyf til að koma í veg fyrir aukaverkanir og draga úr einkennum.
- Frestað gjöf næsta skammts af Tecentriq.
- Hætt meðferð þinni með Tecentriq.

Rannsóknir og próf

Áður en meðferð er hafin mun læknirinn rannsaka almennt heilsufar þitt. Meðan á meðferðinni stendur munu einnig verða tekin hjá þér blóðsýni til rannsókna.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára þetta lyf. Það er vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun Tecentriq hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Tecentriq

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtalyf.

Meðganga og getnaðarvarnir

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Þunguðum konum mun ekki verða gefið Tecentriq nema lækinn telji það nauðsynlegt. Það er vegna þess að áhrif Tecentriq á þungaðar konur eru ekki þekkt – hugsanlegt er að lyfið geti skaðað ófædd börn.
- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn:
 - meðan á meðferð með Tecentriq stendur og
 - í 5 mánuði eftir að þær fá síðasta skammt af lyfinu.
- Konur sem verða þungaðar meðan þær fá meðferð með Tecentriq verða að láta lækinn vita af því.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Tecentriq berst í brjóstamjólk. Spyrðu lækinn hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta meðferð með Tecentriq.

Akstur og notkun véla

Tecentriq hefur lítils háttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu þó ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

Tecentriq inniheldur pólýsorbit

Lyfið inniheldur 9 mg af pólýsorbiti 20 í hverjum 15 ml skammti, sem jafngildir 0,6 mg/ml. Pólýsorbit-efni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækinn vita ef ofnæmi er þekkt.

Sjúklingakort

Mikilvægar upplýsingar úr þessum fylgiseðli eru á sjúklingakorti sem lækinn afhendir þér. Mikilvægt er að geyma sjúklingakortið og sýna það maka eða umönnunaraðilum.

3. Hvernig nota á Tecentriq

Læknir með reynslu af meðferð við krabbameini mun gefa þér Tecentriq.

Tvær mismunandi gerðir (lyfjaform) af Tecentriq eru fáanlegar:

- önnur er gefin með innrennsli í bláæð
- hin er gefin með inndælingu undir húð.

Lækinn gæti íhugað að skipta úr meðferð þinni með Tecentriq undir húð í meðferð með Tecentriq í bláæð (eða öfugt) ef það er talið henta þér.

Hve stóran skammt af Tecentriq á að gefa undir húð?

Ráðlagður skammtur af Tecentriq stungulyfi er 1.875 mg á þriggja vikna fresti.

Hvernig er Tecentriq gefið undir húð?

Tecentriq er gefið með inndælingu undir húð.

- Inndælingin er gefin í læri á u.þ.b. 7 mínútum
- Inndælingar eru gefnar til skiptis í vinstra og hægri læri
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gengur úr skugga um að hver inndæling sé gefin á nýjum stað (a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustöðum) og þar sem húðin er ekki rauð, marín, aum eða hörð
- Gefa á önnur lyf á öðrum stungustöðum

Hve lengi stendur meðferðin?

Læknirinn mun halda áfram að gefa þér Tecentriq þar til þú hefur ekki lengur gagn af því. Þó er hugsanlegt að meðferðinni verði hætt ef aukaverkanir verða of miklar.

Ef gleymist að gefa skammt af Tecentriq

Ef þú missir af lyfjagjöf skaltu bóka annan tíma tafarlaust. Til að meðferðin hafi full áhrif er mikilvægt að halda áfram að fá inndælingar.

Ef hætt er að gefa þér Tecentriq

Ekki á að hætta meðferð með Tecentriq nema ræða það fyrst við lækninn. Það er vegna þess að áhrif lyfsins hætta ef meðferðinni er hætt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana eða ef þær versna. Þær geta komið fram vikum eða mánuðum eftir að þú færð síðasta skammt af lyfinu. Ekki reyna að meðhöndla sjálfa(n) þig með öðrum lyfjum.

Ef Tecentriq er notað eitt sér

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Tecentriq þegar lyfið er notað eitt sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti
- ógleði
- uppköst
- mikil þreyta með algeru þróttleysi
- þróttleysi
- kláði í húð
- niðurgangur
- liðverkir
- útbrot
- minnkuð matarlyst
- mæði
- þvagfærasýking
- bakverkur
- hósti

- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bólga í lungum (lungnabólga)
- lítill súrefnismettun í blóði, sem getur valdið mæði, sem afleiðing bólgu í lungum (súrefnisskortur)
- magaverkur
- vöðva- og beinverkir
- bólga í lifur
- hækkuð gildi lifrarensíma (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um lifrabólgu
- kyngingarerfiðleikar
- blóðpróf sem sýna lág gildi kalíums (kalíumskortur) eða natríums (natríumskortur) í blóði
- lágur blóðþrýstingur
- vanvirkur skjaldkirtill
- ofnæmisviðbrögð (innrennslistengd viðbrögð, ofnæmi eða bráðafnæmi)
- inflúensulíkur lasleiki
- kuldahrollur
- bólga í þörmum
- lítill fjöldi blóðflagna, sem getur aukið líkur á blæðingum eða mari
- hár blóðsykur
- kvef (nefkoksbólga)
- verkur í munni og koki eða munnþurrkur
- húðþurrkur
- óeðlilegar niðurstöður á nýrnaprófi (hugsanlegar nýrnaskemmdir)
- ofvirkur skjaldkirtill
- bólga í sekknum sem umlykur hjartað, með vökvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar)
- staðbundin viðbrögð á stungustað

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í brisi
- dofi eða lömum, sem geta verið merki um Guillain Barré-heilkenni
- bólga í himnunni sem umlykur mænu og heila
- lág gildi nýrnahettuhormóna í blóði
- sykursýki af tegund 1 (þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- vöðvabólga
- rauðir, þurrir og flagnandi flekkir á þyknaðri húð (sóri)
- bólga í nýrum
- kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði, sem geta verið alvarleg (alvarleg húðviðbrögð)
- bólga í heiladingli, kirtli sem er undir heilanum
- hækkað gildi kreatínínasa í blóði (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um bólgu í vöðvum eða hjarta

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bólga í hjartavöðva
- vöðvaslensfár (myasthenia gravis), sjúkdómur sem veldur máttleysi í vöðvum
- bólga í augum (æðahjúpsbólga)
- eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti, kvilli þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast trafrumur og eítílfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum
- bólga í mænu (mænubólga)
- máttleysi í andlitstaugum og -vöðvum (andlitlömum)

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- blöðrubólga. Einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátsþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðra kviðarholi
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ef Tecentriq er notað ásamt krabbameinslyfjum

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Tecentriq var gefið ásamt krabbameinslyfjum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna, sem getur valdið þreytu og mæði
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, með eða án hita, sem getur aukið hættu á sýkingum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- lítill fjöldi blóðflagna, sem getur aukið líkur á mari og blæðingum (blóðflagnafæð)
- hægðatregða
- taugaskemmdir sem leiða hugsanlega til dofa, verks og/eða skorts á hreyfigetu (útlægur taugakvilli)
- vanvirkur skjaldkirtill
- lystarleysi
- mæði
- niðurgangur
- ógleði
- kláði í húð
- útbrot
- liðverkir
- mikil þreytutilfinning
- hiti
- höfuðverkur
- hósti
- vöðva- og beinverkir
- uppköst
- bakverkur
- þróttleysi
- lungnasýking
- kvef (nefkoksbólga)
- hárlos
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- þroti í handleggjum eða fótleggjum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðpróf sem sýna lág gildi kalíums eða natríums í blóði
- bólga í munni eða vörum
- hæsi (raddtruflun)
- lág gildi magnesíums (blóðmagnesíumlækkun), sem getur valdið máttleysi og krampa í vöðvum, dofa og verk í handleggjum og fótleggjum
- prótein í þvagi (próteinmiga)
- yfirlið
- hækkuð gildi lifrarensíma (sést í blóðprófum), sem getur verið merki um lifrabólgu

- breytingar á bragðskyni (bragðtruflanir)
- fækkun eítílfrumna (tegund hvítra blóðkorna), sem tengist aukinni hættu á sýkingum
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (hugsanlegar nýrnaskemmdir)
- ofvirkur skjaldkirtill (ofstarfsemi skjaldkirtils)
- sundl
- innrennslistengd viðbrögð
- alvarleg sýking í blóði (sýklasótt)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- rauðir, þurrir og flagnandi flekkir á þykknaðri húð (sóri)
- kláði, blöðrumyndun, flögnun eða sár á húð og/eða sár í munni eða slímhúð í nefi, koki eða á kynfærasvæði, sem geta verið alvarleg (alvarleg húðviðbrögð)
- bólga í sekknum sem umlykur hjartað, með vökvasöfnun innan sekksins (í sumum tilvikum) (gollurshússkvillar)
- bólga í heiladingli, kirtli sem er undir heilanum

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- eítíl- og traffrumnager með rauðkornaáti, kvilli þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingum, sem nefnast traffrumur og eítílfrumur, sem getur valdið margvíslegum einkennum
- máttleysi í andlitstaugum og -vöðvum (andlitsslömun)
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ef vart verður við einhverjar af ofantöldum aukaverkunum eða ef þær versna á að láta lækinn vita tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tecentriq

Heilbrigðisstarfsmenn munu geyma Tecentriq á sjúkrahúsinu eða læknaðfunni. Geymsluskilyrði eru sem hér segir:

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Heilbrigðisstarfsmaður mun farga lyfi sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tecentriq inniheldur

- Virka innihaldsefnið er atezolizumab. Hver ml inniheldur 125 mg af atezolizumabi. Hvert 15 ml hettuglas inniheldur 1.875 mg af atezolizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-metionín, ediksýra, súkrósi, pólýsorbit 20 (sjá kafla 2 „Tecentriq inniheldur pólýsorbit“), hýalúronídasi úr mönnum, framleiddur með erfðatækni (rHuPH20) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Tecentriq og pakkningastærðir

Tecentriq er stungulyf, lausn. Það er tær, litlaus eða lítillaga gulleitur vökvi.

Tecentriq er fáanlegt í pakkningu sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að athuga merkimiðann á hettuglasinu til að tryggja að sjúklingnum sé gefið rétt lyfjaform (til gjafar í bláæð eða til gjafar undir húð), samkvæmt ávísun.

Skóða á Tecentriq stungulyf áður en lyfið er gefið til að tryggja að það innihaldi ekki agnir eða sé mislitað.

Tecentriq stungulyf er tilbúin lausn sem EKKI á að þynna eða blanda við önnur lyf.

Tecentriq stungulyf er eingöngu einnota og á heilbrigðisstarfsmaður að annast undirbúning þess.

Enginn ósamrýmanleiki hefur sést milli Tecentriq stungulyfs og pólýprópýlens (PP), pólýkarbónats (PC), ryðfrís stáls (SS), pólývinýlklóríðs (PVC) eða pólýúretans (PU).

Undirbúningur sprautunnar

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota Tecentriq stungulyf strax eftir að lyfið hefur verið dregið úr hettuglasinu upp í sprautuna, þar sem lyfið inniheldur engin örverueyðandi rotvarnarefni eða bakteríuheftandi efni.

- Takið hettuglasið úr kæli og leyfið lausninni að ná herbergishita.
- Notið sæfða sprautu og flutningsnál (mælt með stærð 18G) til að draga upp allt innihald hettuglassins af Tecentriq stungulyfi.
- Fjarlægið flutningsnálinu og tengið sprautuna við búnað til inndælingar undir húð (t.d. vængjanál/fiðrildanál) með nál úr ryðfríu stáli af stærð 23-25G. Við gjöf lyfsins á að nota búnað til inndælingar undir húð með ónýttu rúmmáli sem er EKKI meira en 0,5 ml.
- Fyllið slöngu búnaðarins til inndælingar undir húð með lyfjalausninni til að fjarlægja loftbólur úr henni, en hættið áður en lausnin berst alla leið í nálinu.
- Gangið úr skugga um að sprautan innihaldi nákvæmlega 15 ml af lausninni eftir að slangan hefur verið fyllt og allt umframrúmmál fjarlægt úr sprautunni.
- Gefið lyfið tafarlaust til að koma í veg fyrir að nálin stíflist. EKKI á að geyma tilbúna sprautur sem hafa verið tengdar við búnað til inndælingar undir húð sem þegar hefur verið fylltur.

Sjá „Geymsla sprautunnar“ hér fyrir neðan ef skammturinn er ekki gefinn tafarlaust.

Geymsla sprautunnar

- Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema undirbúningur hafi verið framkvæmdur við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.
- Ef ekki á að gefa skammtinn tafarlaust á að draga allt innihald hettuglassins af Tecentriq stungulyfi upp í sprautuna að viðhafðri smitgát, sem á að duga til að gefa skammtinn (15 ml) og fylla búnaðinn til inndælingar undir húð. Fjarlægið flutningsnálinu og setjið lok á sprautuna. EKKI á að tengja sprautuna við búnað til inndælingar undir húð og geyma sprautuna þannig.
- Tilbúna sprautu má geyma í allt að 30 daga við 2°C til 8°C og í allt að 8 klukkustundir við ≤30°C í daufri dagsbirtu, talið frá undirbúningi sprautunnar.
- Ef sprautan er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita áður en lyfið er gefið.

Lyfjagjöf

Tecentriq stungulyf er ekki ætlað til gjafar í bláæð og á eingöngu að gefa það með inndælingu undir húð.

Fyrir gjöf á að taka Tecentriq stungulyf úr kæli og leyfa lausninni að ná herbergishita. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 í Samantekt á eiginleikum lyfs um notkun og meðhöndlun Tecentriq stungulyfs fyrir gjöf.

Gefa á 15 ml af Tecentriq stungulyfi undir húð á læri á u.þ.b. 7 mínútum. Mælt er með notkun búnaðar til inndælingar undir húð (t.d. vængjanál/fiðrildanál). EKKI á að gefa sjúklingnum rúmmálið sem verður eftir í slöngunum.

Gefa á inndælingar til skiptis í vinstra og hægra læri. Gefa á nýja inndælingu a.m.k. 2,5 cm frá fyrri stungustað og aldrei á svæðum þar sem húðin er rauð, marín, aum eða hörð. Meðan á meðferð með Tecentriq til gjafar undir húð stendur á helst að gefa önnur lyf sem gefin eru undir húð á öðrum stungustöðum.

Förgun

Lágmarka á losun Tecentriq í umhverfið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.