

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 840 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tecentriq 840 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 14 ml konsentrat inneholder 840 mg atezolizumab*

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 1200 mg atezolizumab*

Etter fortynning (se pkt. 6.6) skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnede løsningen være mellom 3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Atezolizumab produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gulaktig væske. Oppløsningen har en pH på 5,5 – 6,1 og en osmolalitet på 129 – 229 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Urotelialt karsinom (UC)

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi, eller
- som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i tidlig stadium

Tecentriq som monoterapi er indisert til adjuvant behandling, etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi, av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).

Avansert NSCLC

Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC. Hos pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC er Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, kun indisert etter at egnede målrettede behandlinger har mislyktes (se pkt. 5.1).

Tecentriq, i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC som ikke har EGRF-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt. 5.1).

Tecentriq som monoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med tumorer som har PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt 5.1).

Tecentriq som monoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med avansert NSCLC som er uegnet for platinabasert behandling (se pkt. 5.1 for utvalgskriterier).

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC bør også ha mottatt målrettede behandlinger før de mottar Tecentriq (se pkt. 5.1).

Småcellet lungekreft (SCLC)

Tecentriq, i kombinasjon med karboplatin og etoposid, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) (se pkt. 5.1).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC)

Tecentriq, i kombinasjon med nab-paklitaksel, er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC som har tumorer med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Hepatocellulært karsinom (HCC)

Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert eller inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling (se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tecentriq skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen kreftbehandling.

PD-L1-testing for pasienter med UC, TNBC eller NSCLC

Tecentriq som monoterapi

Hvis spesifisert i indikasjonen, bør pasientvalg for behandling med Tecentriq basert på tumorekspresjonen av PD-L1 bekreftes med en validert test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Tecentriq som kombinasjonsterapi

Pasienter med tidligere ubehandlet TNBC bør få behandling basert på uttrykk av PD-L1 i tumor bekreftet ved en validert test (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av Tecentriq er enten 840 mg administrert intravenøst hver andre uke, eller 1 200 mg administrert intravenøst hver tredje uke, **eller** 1 680 mg administrert intravenøst hver fjerde uke som beskrevet i tabell 1.

Se også full preparatomtale for kombinasjonsprodukter når Tecentriq administreres som kombinasjonsbehandling (se også pkt. 5.1).

Tabell 1: Anbefalt dose av Tecentriq ved intravenøs administrering

Indikasjon	Anbefalt dose og frekvens	Behandlingsvarighet
Tecentriq monoterapi		
1L UC	840 mg hver 2. uke eller 1200 mg hver 3. uke eller 1680 mg hver 4. uke	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet
1L metastatisk NSCLC		
1L NSCLC uegnet for platina		
NSCLC i tidlig stadium	840 mg hver 2. uke eller 1200 mg hver 3. uke eller 1680 mg hver 4. uke	1 år, med mindre sykdomstilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsvarighet i mer enn 1 år er ikke undersøkt.
2L UC	840 mg hver 2. uke eller 1200 mg hver 3. uke eller 1680 mg hver 4. uke	Inntil behandling ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.
2L NSCLC		
Tecentriq kombinasjonsbehandling		
1L ikke-plateepitel NSCLC med bevacizumab, paklitaksel, og karboplatin	Induksjons- og vedlikeholdsfase: 840 mg hver 2. uke eller 1200 mg hver 3. uke eller 1680 mg hver 4. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 eller 6 sykluser): Bevacizumab, paklitaksel og deretter karboplatin gis hver 3. uke. Vedlikeholdsfase (uten kjemoterapi): Bevacizumab hver 3. uke.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympet tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.
1L ikke-plateepitel NSCLC med nab-paklitaksel og karboplatin	Induksjons- og vedlikeholdsfaser: 840 mg hver 2. uke eller 1200 mg hver 3. uke eller 1680 mg hver 4. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 eller 6 sykluser): Nab-paklitaksel og karboplatin administreres på dag 1; i	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympet tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover

Indikasjon	Anbefalt dose og frekvens	Behandlingsvarighet
	tillegg administreres nab-paklitaksel på dag 8 og 15 i hver 3-ukers syklus.	sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.
1L ES-SCLC med karboplatin og etoposid	Induksjons- og vedlikeholdsfaser: • 840 mg hver 2. uke eller • 1200 mg hver 3. uke eller • 1680 mg hver 4. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 sykluser): Karboplatin og deretter etoposid administreres på dag 1; etoposid administreres også på dag 2 og 3 i hver 3-ukers syklus.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympet tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.
1L inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC med nab-paklitaksel	• 840 mg hver 2. uke eller • 1200 mg hver 3. uke eller • 1680 mg hver 4. uke Tecentriq skal administreres før nab-paklitaksel når behandling gis på samme dag. Nab-paklitaksel 100 mg/m² skal gis på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.
Avansert eller inoperabel HCC med bevacizumab	• 840 mg hver 2. uke eller • 1200 mg hver 3. uke eller • 1680 mg hver 4. uke Tecentriq skal administreres før bevacizumab når behandling gis på samme dag. Bevacizumab 15 mg/kg kroppsvekt gis hver 3. uke.	Inntil behandling ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

Forsinket eller uteblitt dose

Dersom en planlagt dose av Tecentriq uteblir, bør den administreres så snart som mulig. Tidspunktene for administrering må justeres for å opprettholde det passende intervallet mellom dosene.

Dosejusteringer under behandlingen

Dosereduksjoner av Tecentriq anbefales ikke.

Tabell 2: Anbefalt dosejustering for Tecentriq

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Pneumonitt	Grad 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Hepatitt hos pasienter uten HCC	Grad 2: (ALAT eller ASAT > 3 til $5 \times$ øvre normalgrense [ULN] <i>eller</i> blodbilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4: (ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN <i>eller</i> blodbilirubin $> 3 \times$ ULN)	Seponer Tecentriq permanent
Hepatitt hos pasienter med HCC	Hvis ASAT/ALAT er innenfor normalgrensen [ULN] ved baseline og øker til $> 3 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN <i>eller</i> Hvis ASAT/ALAT er $> 1 \times$ til $\leq 3 \times$ ULN ved baseline og øker til $> 5 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN <i>eller</i> Hvis ASAT/ALAT er $> 3 \times$ til $\leq 5 \times$ ULN ved baseline og øker til $> 8 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Hvis ASAT/ALAT øker til $> 10 \times$ ULN <i>eller</i> total bilirubin øker til $> 3 \times$ ULN	Seponer Tecentriq permanent

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Kolitt	Grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) <i>eller</i> symptomatisk kolitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 diaré eller kolitt (livstruende, rask intervensjon indisert)	Seponer Tecentriq permanent
Hypotyreose eller hypertyreose	Symptomatisk	Hold tilbake Tecentriq <u>Hypotyreose:</u> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoida og TSH-nivået synker <u>Hypertyreose:</u> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med antityreoida legemidler, og tyreoidaefunksjonen forbedres
Binyrebarksvikt	Symptomatisk	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag, og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling
Hypofysitt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag, og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling
	Grad 4	Seponer Tecentriq permanent
Diabetes mellitus type 1	Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller $13,9$ mmol/l)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Utslett/Alvorlige kutane bivirkninger	Grad 3 eller mistenkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas dersom symptomene bedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller bekreftet Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹	Seponer Tecentriq permanent
Myastenisk syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, meningoencefalitt og facialispause	Facialispause Grad 1 eller 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas dersom hendelsen forsvinner fullstendig. Seponer Tecentriq permanent dersom hendelsen ikke forsvinner fullstendig når Tecentriq holdes tilbake.
	Alle grader myastenisk syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom og meningoencefalitt eller facialispause Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Myelitt	Grad 2, 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Pankreatitt	Grad 3 eller 4 forhøyede nivåer av serumamylase eller -lipase ($> 2 \times \text{ULN}$) eller Grad 2 eller 3 pankreatitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt er borte og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt	Seponer Tecentriq permanent
Myokarditt	Grad 2 eller over	Seponer Tecentriq permanent

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Nefritt	Grad 2: (kreatininnivå > 1,5 til 3,0 x baseline eller > 1,5 til 3,0 x ULN)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisolonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4: (kreatininnivå > 3,0 x baseline eller > 3,0 x ULN)	Seponer Tecentriq permanent
Myositt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake Tecentriq
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer Tecentriq permanent
Perikardiale sykdommer	Grad 1 perikarditt	Hold tilbake Tecentriq ²
	Grad 2 eller over	Seponer Tecentriq permanent
Hemofagocytisk lymfohistiocytose	Mistenkt hemofagocytisk lymfohistiocytose ¹	Seponer Tecnetriq permanent
Andre immunmedierte bivirkninger	Grad 2 eller grad 3	Hold tilbake inntil bivirkninger reduseres til grad 0-1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer Tecentriq permanent (unntatt endokrinopati som er kontrollert med hormonsubstitusjon)
Andre bivirkninger Infusjonsrelaterte reaksjoner	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
	Grad 1 eller 2	Reduser infusjonshastigheten eller avbryt. Behandlingen kan gjenopptas når symptomene har gått over.
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalverdi

Merk: Toksisitet bør graderes med gjeldende versjon av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

¹ Uavhengig av alvorlighetsgrad

² Gjennomfør en grundig vurdering av hjertet for å avgjøre etiologi og riktig håndtering

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecentriq hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering av Tecentriq nødvendig for pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Asiatiske pasienter

Det er observert økt hematologisk toksisitet hos asiatiske pasienter i IMpower150. Anbefalt startdose av paklitaksel er 175 mg/m² hver tredje uke.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Tecentriq har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ≥ 2

Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 ble ekskludert fra de kliniske studiene på TNBC, ES-SCLC, andrelinjebehandling mot UC og HCC (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Det er viktig å sjekke legemiddeletikettene for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan) administreres til pasienten, som forskrevet.

Tecentriq intravenøs formulering er ikke beregnet for subkutan administrering og skal kun administreres via en intravenøs infusjon. Infusjonene må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Pasienter som for tiden får intravenøs Tecentriq kan bytte til atezolizumab injeksjonsvæske, oppløsning eller omvendt.

Startdosen med intravenøs Tecentriq skal administreres over en periode på 60 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres godt kan alle påfølgende infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.

For instruksjoner vedrørende fortynning og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor atezolizumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunmedierte bivirkninger

De fleste immunmedierte bivirkninger som oppstod under behandling med atezolizumab var reversible ved seponering av atezolizumab og oppstart av kortikosteroider og/eller støttebehandling.

Immunmedierte bivirkninger som påvirker mer enn et kroppssystem er observert. Immunmedierte bivirkninger forårsaket av atezolizumab kan forekomme etter den siste dosen med atezolizumab.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger bør det gjøres grundig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen bør atezolizumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring til grad ≤ 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. For pasienter hvor immunmedierte bivirkninger ikke kan kontrolleres med systemiske kortikosteroider kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og ved enhver immunmediert bivirkning av grad 4, med unntak av endokrinopatii som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos pasienter med eksisterende autoimmun sykdom, tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunkontrollpunkt-inhibitor kan være økt sammenliknet med risikoen hos pasienter uten eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppbluss av den eksisterende autoimmune sykdommen hyppig, men majoriteten av disse var milde og håndterbare.

Immunmediert pneumonitt

Det er observert tilfeller av pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt og andre årsaker utenom immunmediert pneumonitt bør utelukkes.

Ved grad 2 pneumonitt, bør behandling med atezolizumab holdes tilbake og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter bør innledes. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 pneumonitt.

Immunmediert hepatitt

Det er observert tilfeller av hepatitt, noen med fatalt utfall, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt.

Aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT) og bilirubin bør overvåkes før oppstart av behandling, periodisk under behandling med atezolizumab, samt som indisert ut ifra klinisk evaluering.

For pasienter med HCC bør behandling med atezolizumab holdes tilbake hvis en grad 2 hendelse (ALAT eller ASAT > 3 til $5 \times$ ULN eller blodbilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN) vedvarer i mer enn 5 til 7 dager, og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonequivallenter bør innledes. Hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned.

Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3- eller grad 4-hendelser (ALAT eller ASAT $> 5,0 \times$ ULN eller blodbilirubin $> 3 \times$ ULN).

For pasienter med HCC bør behandling med atezolizumab holdes tilbake og behandling med prednisonequivallenter startes hvis ALAT eller ASAT øker til $> 3 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN fra normalgrense ved baseline, eller $> 5 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN fra $> 1 \times$ ULN til $\leq 3 \times$ ULN ved baseline, eller $> 8 \times$ til $\leq 10 \times$ ULN fra $> 3 \times$ ULN til $\leq 5 \times$ ULN ved baseline og vedvarer i mer enn 5 til 7 dager. Dersom hendelsen er forbedret til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode ≥ 1 måned.

Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg prednisonekvivalenter per dag. Behandlingen med atezolizumab skal seponeres permanent dersom ALAT eller ASAT øker til $> 10 \times$ ULN eller total bilirubin øker til $> 3 \times$ ULN.

Immunmediert kolitt

Det er observert tilfeller av diaré eller kolitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) eller kolitt (symptomatisk). Hvis symptomene ved grad 2 diaré eller kolitt vedvarer i > 5 dager eller kommer tilbake, bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonekvivalenter innledes. Ved grad 3 diaré eller kolitt bør behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) innledes. Etter symptombedring bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonekvivalenter startes opp. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg prednisonekvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 (livstruende, rask intervensjon indisert) diaré eller kolitt. Gastrointestinal perforasjon er en mulig komplikasjon assosiert med kolitt og bør tas hensyn til.

Immunmedierte endokrinopatii

Det er observert hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt, hypofysitt og diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopatii. Tyreoideafunksjon bør overvåkes før oppstart av, og periodisk under behandling med atezolizumab. Egnet behandling av pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester ved baseline bør vurderes.

Asymptomatiske pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester kan få atezolizumab. Ved symptomatisk hypotyreose bør atezolizumab holdes tilbake og hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoidea innledes ved behov. Isolert hypotyreose kan kontrolleres med substitusjonsbehandling og uten kortikosteroider. Ved symptomatisk hypertyreose skal atezolizumab holdes tilbake, og et antityreoid legemiddel innledes ved behov. Når symptomene er under kontroll og tyreoideafunksjonen bedret, kan behandling med atezolizumab gjenopptas.

Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør atezolizumab holdes tilbake, og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg prednisonekvivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig).

Ved grad 2 eller grad 3 hypofysitt bør atezolizumab holdes tilbake og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Hormonsubstitusjon bør initieres etter behov. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg prednisonekvivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig). Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 hypofysitt.

Insulinbehandling bør innledes ved diabetes mellitus type 1. Atezolizumab bør holdes tilbake ved $\geq$ grad 3 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller $13,9$ mmol/l). Hvis metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling, kan behandlingen med atezolizumab gjenopptas.

Immunmediert meningoencefalitt

Det er observert meningoencefalitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på meningitt eller encefalitt.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av meningitt eller encefalitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1-2 mg/kg/dag prednisonequivallenter.

Immunmedierte nevropatier

Det ble observert myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan være livstruende, og facialisparese hos pasienter som fikk atezolizumab. Pasienter bør overvåkes for symptomer på motorisk og sensorisk nevropati.

Det er observert myelitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på myelitt.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Innledning av systemiske kortikosteroider (i en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter) bør vurderes.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved facialisparese grad 1 eller 2, og behandling med systemiske kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter) bør vurderes. Behandling kan bare gjenopptas dersom hendelsen forsvinner fullstendig. Behandling med atezolizumab bør avsluttes permanent ved facialisparese grad 3 eller 4, eller hvilken som helst annen nevropati som ikke forsvinner fullstendig når atezolizumab holdes tilbake.

Behandling med atezolizumab må seponeres permanent ved myelitt grad 2, 3 eller 4.

Immunmediert pankreatitt

Det er observert pankreatitt, inkludert økt nivå av serumamylase og serumlipase, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på akutt pankreatitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved $\geq$ grad 3 økning i nivået av serumamylase eller -lipase ($> 2 \times$ ULN) eller grad 2 eller 3 pankreatitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt har gått over og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt.

Immunmediert myokarditt

Det er observert tilfeller av myokarditt, inkludert fatale tilfeller, med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på myokarditt. Myokarditt kan også være en klinisk manifestasjon av myositt og skal håndteres deretter.

Pasienter med hjerte- eller kardiopulmonale symptomer bør vurderes for potensiell myokarditt, for å sikre igangsetting av egnede tiltak på et tidlig stadium. Ved mistanke om myokarditt bør behandling med atezolizumab avbrytes, umiddelbar oppstart av systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg kroppsvekt per dag av prednisonequivallenter bør startes og umiddelbar kardiologisk konsultasjon med diagnostisk oppfølging i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer bør settes i gang. Når en diagnose av myokarditt er etablert, må behandling med atezolizumab seponeres permanent for grad ≥ 2 myokarditt (se pkt. 4.2).

Immunmediert nefritt

Det er observert nefritt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for endringer i nyrefunksjon.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 nefritt og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab må seponeres permanent ved grad 3 eller 4 nefritt.

Immunmediert myositt

Det er observert tilfeller av myositt, inkludert fatale tilfeller, med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på myositt. Pasienter med mulig myositt bør observeres for tegn på myokarditt.

Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer på myositt, bør nøye overvåking iverksettes, og pasienten henvises til spesialist for utredning og behandling uten forsinkelser. Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 eller grad 3 myositt, og behandling med kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag prednisonequivallenter) bør settes i gang. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1 myositt, bør dosen med kortikosteroider trappes ned som klinisk indisert. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg orale prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 myositt eller når kortikosteroider ikke kan reduseres til ≤ 10 mg prednisolonekvivalenter per dag innen 12 uker etter at hendelsen oppstod.

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), inkludert tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert hos pasienter som fikk atezolizumab. Pasienter bør monitoreres for mistenkte alvorlige hudreaksjoner og andre årsaker bør ekskluderes. Ved mistenkte SCARs bør pasienter henvises til spesialist for videre diagnose og behandling.

Basert på alvorlighetsgrad av bivirkning bør behandling med atezolizumab tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner, og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivallenter. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroider bør administreres.

Behandling med atezolizumab bør tilbakeholdes ved mistenkt SJS eller TEN. Ved bekreftet SJS eller TEN bør atezolizumab seponeres permanent.

Forsiktighet bør utvises ved vurdering av bruk av atezolizumab hos pasienter som tidligere har opplevd alvorlige eller livstruende hudbivirkninger ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Immunmedierte perikardiale sykdommer

Perikardiale sykdommer, inkludert perikarditt, perikardial effusjon og hjertetemponade, noen med fatale utfall, er observert med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på perikardiale sykdommer.

For mistenkt grad 1 perikarditt, skal behandling med atezolizumab holdes tilbake og umiddelbar diagnostisk undersøkelse av hjertet i henhold til kliniske retningslinjer igangsettes. For mistenkt grad ≥ 2 perikardial sykdom, skal behandling med atezolizumab holdes tilbake og umiddelbar behandling med systemiske kortikosteroider startes med en dosering på 1 til 2 mg/kg/dag med prednisolon eller tilsvarende. Diagnostisk undersøkelse av hjertet i henhold til kliniske retningslinjer skal også igangsettes. Når en diagnose av perikardial sykdom grad ≥ 2 er bekreftet, skal behandling med atezolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hemofagocytisk lymfohistiocytose

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med atezolizumab (se pkt. 4.8). HLH bør derfor vurderes ved atypiske eller forlengede tilfeller av cytokinfrigjøringsyndrom. Pasientene bør observeres for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistenkt HLH skal atezolizumab seponeres permanent og pasientene bør henvises til spesialist for videre diagnose og oppfølging.

Andre immunmedierte bivirkninger

Gitt virkningsmekanismen til atezolizumab kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme, inkludert ikke-infeksiøs cystitt.

Vurder alle mistenkte immunmedierte bivirkninger for å ekskludere andre årsaker. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på immunmedierte bivirkninger. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen bør den håndteres med endringer i behandlingen og kortikosteroider som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er sett med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Infusjonshastigheten bør reduseres eller behandlingen avbrytes hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2. Atezolizumab bør seponeres permanent hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller 4. Pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2 kan fortsette å få atezolizumab under nøye overvåkning. Premedisinering med antipyretikum og antihistaminer kan vurderes.

Sykdomsspesifikke forsiktighetsregler

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin ved metastatisk ikke-plateepitel NSCLC

Leger bør vurdere den kombinerte risikoen ved behandlingsregimet med de fire legemidlene atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin nøye før oppstart av behandling (se pkt. 4.8).

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel ved metastatisk TNBC

Nøytropeni og perifer nevropati som oppstår under behandling med atezolizumab og nab-paklitaksel kan være reversible ved avbrutt nab-paklitakselbehandling. Behandlende leger bør konsultere preparatomtalen (SmPC) til nab-paklitaksel for spesifikke forsiktighetsregler og kontraindikasjoner for dette legemidlet.

Bruk av atezolizumab ved UC hos tidligere ubehandlede pasienter hvor cisplatin anses som uegnet

Generelt var baseline- og prognostiske sykdomskarakteristika hos studiepopulasjonen i IMvigor210 kohort 1 tilsvarende for pasienter i klinisk setting som ville anses som uegnede for cisplatin, men egnede for kombinasjonsbehandling med karboplatinbasert kjemoterapi. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for undergruppen av pasienter hvor enhver kjemoterapi er uegnet, og atezolizumab bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene, etter nøye evaluering av potensiell nytte og risiko på individuell basis.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin

Pasienter med NSCLC som hadde klar tumorinfiltrasjon inn i de store årene i thorax eller klar kavitasjon av pulmonære lesjoner, sett ved avbildning, ble ekskludert fra den pivotale kliniske studien IMpower150 etter at det ble observert flere tilfeller av fatal pulmonær blødning. Dette er en kjent risikofaktor ved behandling med bevacizumab.

I mangel av data bør atezolizumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene, etter nøye evaluering av nytte/risiko-balansen for pasienten.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin hos EGFR+ pasienter med NSCLC som tidligere har hatt sykdomsprogresjon med erlotinib+bevacizumab

I den kliniske studien IMpower150, foreligger det ikke data på effekten av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin i EGFR+ pasienter som tidligere har hatt sykdomsprogresjon med erlotinib+bevacizumab.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab ved HCC

Det er begrensede data for pasienter med HCC med Child-Pugh B leversykdom behandlet med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab og det er foreløpig ingen data tilgjengelig for pasienter med HCC pasienter med Child-Pugh C leversykdom.

Pasienter behandlet med bevacizumab har økt risiko for blødning og det er rapportert om tilfeller av alvorlig gastrointestinal blødning, inkludert dødelige hendelser, hos pasienter med HCC behandlet med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab. Hos pasienter med HCC bør screening for og påfølgende behandling av øsofagusvarier utføres i henhold til klinisk praksis før behandling med kombinasjonen atezolizumab og bevacizumab startes. Bevacizumab bør seponeres permanent hos pasienter som opplever blødning av grad 3 eller 4 med kombinasjonsbehandlingen. Se preparatomtalen til bevacizumab.

Diabetes mellitus kan forekomme under behandling med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab. Leger bør overvåke blodsukkernivået før behandling og jevnlig under behandling med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab som klinisk anbefalt.

Bruk av atezolizumab som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC

Forsinket effekt av atezolizumab før oppstart av førstelinjebehandling som monoterapi bør tas hensyn til hos pasienter med NSCLC. For atezolizumab ble observert høyere dødelighet innen 2,5 måned etter randomisering sammenlignet med kjemoterapi. Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidligere dødelighet ble identifisert (se pkt. 5.1).

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, ECOG PS ≥ 2 (unntatt pasienter med avansert NSCLC som er uegnet for platinabasert behandling), hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon (for ikke-HCC pasienter), betydelig kardiovaskulær sykdom og pasienter med hematologiske avvik og inadekvat

organfunksjon. Pasienter som hadde fått en levende, svekket vaksine innen 28 dager før inklusjon, systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsupprimerende legemidler innen 2 uker før inklusjon i studien. Pasienter som fikk behandling med antibiotika oralt eller intravenøst 2 uker innen oppstart av studiebehandling var ekskluderte fra studien.

Pasientkort

Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med Tecentriq med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet og gis beskjed om å ha kortet med seg til enhver tid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført med atezolizumab. Ettersom atezolizumab fjernes fra sirkulasjonen via katabolisme forventes ingen metabolske interaksjoner mellom legemidler.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva bør unngås før oppstart med atezolizumab. Dette fordi de potensielt kan interferere med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til atezolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes til å behandle immunmedierte bivirkninger etter oppstart med atezolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter avsluttet behandling med atezolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av atezolizumab hos gravide kvinner. Ingen studier på utvikling og reproduksjon ble utført med atezolizumab. Studier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien i murine dyremodeller kan føre til immunmediert frastøtning av fosteret, og føre til fosterdød (se pkt. 5.3). Disse resultatene indikerer en potensiell risiko, basert på virkningsmekanismen, for at administrering av atezolizumab under graviditet kan skade fosteret, inkludert økt frekvens av abort eller dødfødsel.

Humant immunglobulin G1 (IgG1) er kjent for å krysse placentabarrieren. Ettersom atezolizumab er et IgG1, kan det potensielt overføres fra moren til fosteret.

Atezolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med atezolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om atezolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Atezolizumab er et monoklonalt antistoff og forventes å være til stede i den første melken, og deretter i små mengder. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Tecentriq skal avsluttes.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige angående den mulige effekten av atezolizumab på fertilitet. Det er ikke utført noen studier på reproduksjons- og utviklingstoksisitet med atezolizumab. Basert på en 26-ukers gjentatt-dose toksisitetsstudie, påvirket atezolizumab menstruasjonssyklus ved en estimert AUC

omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får den anbefalte dosen. Denne effekten var reversibel (se pkt. 5.3). Det var ingen påvirkning på reproduksjonsorganene hos hanner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever fatigue skal frarådes å kjøre bil og bruke maskiner inntil symptomene avtar (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av atezolizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 5 039 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene (> 10 %) var fatigue (29,3 %), nedsatt appetitt (20,1 %), utslett (19,7 %), kvalme (18,8 %), hoste (18,2 %), diaré (18,1 %), pyreksi (17,9 %), dyspné (16,6 %), artralgi (16,2 %), kløe (13,3 %), asteni (13 %), rygg smerter (12,2 %), oppkast (11,7 %), urinveisinfeksjon (11 %) og hodepine (10,2 %).

Sikkerheten av atezolizumab gitt i kombinasjon med andre legemidler, har blitt evaluert hos 4 535 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var anemi (36,8 %), nøytropeni (36,6 %), kvalme (35,5 %), fatigue (33,1 %), alopesi (28,1 %), utslett (27,8 %), diaré (27,6 %), trombocytopeni (27,1 %), forstoppelse (25,8 %), nedsatt appetitt (24,7 %) og perifer nevropati (24,4 %).

Bruk av atezolizumab i adjuvant behandling av NSCLC

Sikkerhetsprofilen til atezolizumab ved adjuvant behandling av pasientpopulasjonen for ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (IMpower010) var generelt konsistent med den samlede sikkerhetsprofilen for monoterapi i avansert behandling. Forekomsten av immunmedierte bivirkninger av atezolizumab i IMpower010 var likevel 51,7 % sammenlignet med 38,4 % i den samlede monoterapi populasjonen med avansert sykdom. Ingen nye immunmedierte bivirkninger ble identifisert ved adjuvant behandling.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin

I en førstelinje NSCLC klinisk studie (IMpower150), ble det observert generelt høyere forekomst av bivirkninger ved behandling med de fire legemidlene atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin sammenlignet med atezolizumab, paklitaksel og karboplatin, inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 (63,6 % sammenlignet med 57,5 %), grad 5 (6,1 % sammenlignet med 2,5 %), bivirkninger av spesiell interesse for atezolizumab (52,4 % sammenlignet med 48 %) og i tillegg også bivirkninger som førte til seponering av studielegemiddel (33,8 % sammenlignet med 13,3 %). Kvalme, diare, stomatitt, fatigue, pyreksi, mukosal inflammasjon, nedsatt appetitt, vektnedgang, hypertensjon og proteinuri ble rapportert oftere (≥ 5 % forskjell) hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin. Andre klinisk signifikante bivirkninger som ble rapportert oftere med atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin var neseblødning, hemoptyse, cerebrovaskulære hendelser, inkludert fatale hendelser.

Ytterligere detaljer vedrørende alvorlige bivirkninger finnes under pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er listet opp etter MedDRAs organklasser (SOC) og frekvenskategorier, i tabell 3 for atezolizumab gitt som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling. Bivirkninger som er kjente ved behandling med atezolizumab eller kjemoterapi som blir gitt alene, kan oppstå ved behandling med disse medikamentene i kombinasjon, selv om disse ikke ble rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling. Følgende frekvenskategorier er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært

sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert med synkende alvorlighet.

Tabell 3: Oppsummering av bivirkninger som forekommer hos pasienter behandlet med atezolizumab

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	urinveisinfeksjon ^a	lungeinfeksjon ^b
Vanlige		sepsis ^{aj}
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige		anemi, trombocytopeni ^d , nøytropeni ^e , leukopeni ^f
Vanlige	trombocytopeni ^d	lymfopeni ^g
Sjeldne	hemofagocytisk lymfohistiocytose	hemofagocytisk lymfohistiocytose
Forstyrrelser i immunsystemet		
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon ^h	infusjonsrelatert reaksjon ^h
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige		hypotyreose ⁱ
Vanlige	hypotyreose ⁱ hypertyreose ^j	hypertyreose ^j
Mindre vanlige	diabetes mellitus ^k , binyrebarksvikt ^l , hypofysitt ^m	hypofysitt ^m
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	nedsatt appetitt	nedsatt appetitt
Vanlige	hypokalemi ^{ae} , hyponatremi ^{af} , hyperglykemi	hypokalemi ^{ae} , hyponatremi ^{af} , hypomagnesemi ⁿ
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	hodepine	perifer nevropati ^o , hodepine
Vanlige		synkope, svimmelhet,
Mindre vanlige	Guillain-Barrés syndrom ^p , meningoencefalitt ^q	
Sjeldne	myastenisk syndrom ^r , facialisparese, myelitt	facialisparese
Øyesykdommer		
Sjeldne	uveitt	
Hjertesykdommer		
Vanlige	perikardiale sykdommer ^{ao}	
Mindre vanlige		perikardiale sykdommer ^{ao}
Sjeldne	myokarditt ^s	
Karsykdommer		
Svært vanlige		hypertensjon ^{ai}
Vanlige	hypotensjon	

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	dyspné, hoste	dyspné, hoste, nasofaryngitt ^{am}
Vanlige	pneumonitt ^t , hypoksi ^{ag} , nasofaryngitt ^{am}	dysfoni
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	kvalme, oppkast, diaré ^u	kvalme, oppkast, diaré ^u , forstoppelse
Vanlige	kolitt ^v , magesmerter, dysfagi, orofaryngeal smerte ^w , munntørhet	stomatitt, smaksforstyrrelser
Mindre vanlige	pankreatitt ^x	
Sjeldne	cøliaki	cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier		
Vanlige	økt ASAT, økt ALAT, hepatitt ^y	økt ASAT, økt ALAT
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	utslett ^z , kløe	utslett ^z , kløe, alopesi ^{ah}
Vanlige	tørr hud ^{ap}	
Mindre vanlige	alvorlige kutane bivirkninger ^{ak} , psoriasis ^{an}	alvorlige kutane bivirkninger ^{ak} , psoriasis ^{an}
Sjeldne	pemfigoid	pemfigoid
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	artralg, ryggsmarter	artralg, muskel- og skjelettsmerter ^{aa} , ryggsmarter
Vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^{aa}	
Mindre vanlige	myositt ^{ab}	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige	økt blodkreatinin ^c	proteinuri ^{ac} , økt blodkreatinin ^c
Mindre vanlige	nefritt ^{ad}	
Ikke kjent	ikke-infeksiøs cystitt ^{al}	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	pyreksi, fatigue, asteni	pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem
Vanlige	influenzalignende sykdom, frysninger	

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Undersøkelser		
Vanlige		økt alkalisk fosfatase i blod
Mindre vanlige	økt kreatinfosfokinase i blodet	

^a Inkluderer rapporter om urinveisinfeksjon, cystitt, pyelonefritt, urinveisinfeksjon med *escherichia*, bakteriell urinveisinfeksjon, nyreinfeksjon, akutt pyelonefritt, kronisk pyelonefritt, pyelitt, nyreabscess, streptokokkinfeksjon i urinveiene, uretritt, fungal urinveisinfeksjon, urinveisinfeksjon med *pseudomona*.

^b Inkluderer rapporter om pneumoni, bronkitt, betennelse i nedre luftveier, infeksøs pleuraeffusjon, trakeobronkitt, atypisk pneumoni, lungeabscess, infeksøs forverring av kronisk obstruktiv luftveissykdom, paracancerøs pneumoni, pyopneumotoraks, pleural infeksjon, postproseduell lungebetennelse.

^c Inkluderer rapporter om økt blodkreatinin, hyperkreatinemi.

^d Inkluderer rapporter om trombocytopeni, redusert blodplatetall.

^e Inkluderer rapporter om nøytropeni, redusert nøytrofittall, febril nøytropeni, nøytrophen sepsis, granulocytopeni.

^f Inkluderer rapporter om nedsatt antall hvite blodceller, leukopeni.

^g Inkluderer rapporter om lymfopeni, nedsatt lymfocytall.

^h Inkluderer rapporter om infusjonsrelatert reaksjon, cytokin-frigjøringssyndrom, overfølsomhet, anafylaksi.

ⁱ Inkluderer rapporter om anti-tyreoid antistoff positiv, autoimmun hypotyreose, autoimmun tyreoiditt, nedsatt tyreoidastimulerende hormon i blod, økt tyreoidastimulerende hormon i blod, eutyroid sick syndrome, struma, hypotyreose, immunmediert hypotyreose, immunmediert tyreoiditt, myksødem, primær hypotyreose, tyreoidesykdom, nedsatt tyreoidhormon, unormal tyreoidafunksjonstest, tyreoiditt, akutt tyreoiditt, nedsatt tyroksin, nedsatt fritt tyroksin, økt fritt tyroksin, økt tyroksin, nedsatt trijodtyronin, økt trijodtyronin, unormalt fritt trijodtyronin, nedsatt fritt trijodtyronin, økt fritt trijodtyronin, asymptomatisk tyreoiditt.

^j Inkluderer rapporter om hypertyreose, Basedows sykdom, endokrin oftalmopati, eksoftalmus.

^k Inkluderer rapporter om diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetisk ketoacidose, ketoacidose.

^l Inkluderer rapporter om binyrebarksvikt, nedsatt blodkortikotropin, glukokortikoidmangel, primær binyrebarksvikt, sekundær binyrebarksvikt.

^m Inkluderer rapporter om hypofysitt, hypopituitarisme, sekundær binyrebarksvikt, forstyrrelser i temperaturreguleringen.

ⁿ Inkluderer rapporter om hypomagnesemi, nedsatt blodmagnesium.

^o Inkluderer rapporter om perifer nevropati, autoimmun nevropati, perifer sensorisk nevropati, polynevropati, herpes zoster, perifer motorisk nevropati, nevralgisk amyotrofi, perifer sensorimotor nevropati, toksisk nevropati, aksonal nevropati, lumbosakral pleksopati, nevropatisk artropati, perifer nerveinfeksjon, nevritt, immunmediert nevropati.

^p Inkluderer rapporter om Guillain-Barrés syndrom, ascenderende slapp lammelse, demyeliniserende polynevropati.

^q Inkluderer rapporter om encefalitt, encefalitt autoimmun, meningitt, aseptisk meningitt, lysømfintlighet.

^r Inkluderer rapporter om myasthenia gravis.

^s Inkluderer rapporter om myokarditt, autoimmun myokarditt, og immunmediert myokarditt.

^t Inkluderer rapporter om pneumonitt, lungeinfiltrasjon, bronkiolitt, immunmediert lungesykdom, immunmediert pneumonitt, interstitiell lungesykdom, alveolitt, opasitet i lungevev, lungefibrose, pulmonal toksisitet, strålepneumonitt.

^u Inkluderer rapporter om diaré, plutselig avføringstrang (urgency), hyppig avføring, gastrointestinal hypermobilitet.

^v Inkluderer rapporter om kolitt, autoimmun kolitt, iskemisk kolitt, mikroskopisk kolitt, ulcerøs kolitt, avledningskolitt, eosinofil kolitt, immunmediert enterokolitt.

^w Inkluderer rapporter om orofaryngeal smerte, orofaryngealt ubehag, irritasjon i hals.

^x Inkluderer rapporter om autoimmun pankreatitt, pankreatitt, akutt pankreatitt, økt lipase, økt amylase.

^y Inkluderer rapporter om ascites, autoimmun hepatitt, hepatisk cytolyse, hepatitt, akutt hepatitt, toksisk hepatitt, levertoksisitet, immunmediert hepatitt, leversykdom, legemiddelindusert leverskade, leversvikt, leversteatose, leverlesjon, leverskade, variceblødning i øsofagus, øsofagusvaricer, spontan bakteriell peritonitt.

^z Inkluderer rapporter om akne, blemmer, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, legemiddelutløst utslett, eksem, infisert eksem, erytem, øyelokkserytem, utslett på øyelokk, fiksert erupsjon, hårkjertelbetennelse, byller, hånddermatitt, immunmediert dermatitt, blemmer på leppene, blodblemmer i munn, hånd-fot-syndrom, pemfigoid, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, papuloskvamøst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, skrotal dermatitt, seboreisk dermatitt, hudavskalling, hudtoksisitet, hudsår, utslett på stedet for vaskulær tilgang.

^{aa} Inkluderer rapporter om muskel- og skjelettsmerter, myalgi, skjelettsmerter.

^{ab} Inkluderer rapporter om myositt, rabdomyolyse, polymyalgia revmatica, dermatomyositt, muskelabscess, myoglobinuri, myopati, polymyositt.

- ^{ac} Inkluderer rapporter om proteinuri, proteiner i urinen, hemoglobinuri, unormal urin, nefrotisk syndrom, albuminuri.
- ^{ad} Inkluderer rapport om nefritt, autoimmun nefritt, Henoch-Schönleins purpura-nefritt, paraneoplastisk glomerulusnefritt, tubulointerstitiell nefritt.
- ^{ae} Inkluderer rapport om hypokalemi, nedsatt blodkalium.
- ^{af} Inkluderer rapport om hyponatremi, nedsatt blodnatrium.
- ^{ag} Inkluderer rapport om hypoksi, nedsatt oksygenmetning, nedsatt pO₂.
- ^{ah} Inkluderer rapport om alopesi, madarose, alopecia areata, total alopesi, hypotrikose.
- ^{ai} Inkluderer rapporter om hypertensjon, økt blodtrykk, hypertensiv krise, økt systolisk blodtrykk, diastolisk hypertensjon, utilstrekkelig kontrollert blodtrykk, hypertensiv retinopati, hypersensitiv nefropati, essensiell hypertensjon, ortostatisk hypertensjon.
- ^{aj} Inkluderer rapporter om sepsis, septisk sjokk, urosepsis, nøytropen sepsis, lungesepsis, bakteriell sepsis, klebsiella sepsis, abdominal sepsis, candida sepsis, escherichia sepsis, pseudomonas sepsis, stafylokokk sepsis.
- ^{ak} Inkluderer rapporter om bulløs dermatitt, eksfoliativt utslett, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, generell eksfoliativ dermatitt, toksisk huderupsjon, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelutløst reaksjon med eosinofile og systemiske symptomer, toksisk epidermal nekrolyse, kutan vaskulitt.
- ^{al} Inkluderer rapporter om ikke-infeksiøs cystitt og immun-mediert cystitt.
- ^{am} Inkluderer rapporter om nasofaryngitt, nesetetthet og rhinoré.
- ^{an} Inkluderer rapporter om psoriasis, psoriasiform dermatitt.
- ^{ao} Inkluderer rapporter om perikarditt, perikardial effusjon, hjertetemponade og konstriktiv perikarditt.
- ^{ap} Inkluderer rapporter om tørr hud, xerose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende data beskriver informasjon om viktige bivirkninger for atezolizumab som monoterapi i kliniske studier (se pkt. 5.1). Detaljer for viktige bivirkninger for atezolizumab gitt i kombinasjon er presentert dersom det ble sett klinisk relevante forskjeller sammenlignet med atezolizumab som monoterapi. Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunmediert pneumonitt

Forekomsten av pneumonitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 3,0 % (151/5 039). Tre av disse pasientene opplevde fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 3,7 måneder (varierte fra 3 dager til 29,8 måneder). Median varighet var 1,7 måneder (varierte fra 0 dager til 27,8+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Pneumonitt medførte seponering av atezolizumab hos 41 pasienter (0,8 %). Pneumonitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 1,8 % (92/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert hepatitt

Forekomsten av hepatitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 1,7 % (88/5 039). Tre av disse 88 pasientene opplevde fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 1,4 måneder (varierte fra 0 dager til 26,3 måneder). Median varighet var 1 måned (varierte fra 0 dager til 52,1+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Hepatitt førte til seponering av atezolizumab hos 46 pasienter (0,9 %). Hepatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 2,6 % (130/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert kolitt

Forekomsten av kolitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 1,2 % (62/5 039). Median tid til utbrudd var 4,5 måneder (varierte fra 15 dager til 36,4 måneder). Median varighet var 1,4 måneder (varierte fra 3 dager til 50,2+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Kolitt medførte seponering av atezolizumab hos 24 pasienter (0,5 %). Kolitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,6 % (30/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmedierte endokrinopatii

Tyreoidesydommer

Forekomsten av hypotyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 8,5 % (427/5 039). Median tid til utbrudd var 4,2 måneder (varierte fra 0 dager til 38,5 måneder). Forekomsten av hypotyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi i adjuvant behandling av NSCLC var 17,4 % (86/495). Median tid til utbrudd var 4,0 måneder (varierte fra 22 dager til 11,8 måneder).

Forekomsten av hypertyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 2,4 % (121/5 039). Median tid til utbrudd var 2,7 måneder (varierte fra 0 dager til 24,3 måneder). Forekomsten av hypertyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi i adjuvant behandling av NSCLC var 6,5 % (32/495). Median tid til utbrudd var 2,8 måneder (varierte fra 1 dag til 9,9 måneder).

Binyrebarksvikt

Forekomsten av binyrebarksvikt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,5 % (25/5 039). Median tid til utbrudd var 6,2 måneder (varierte fra 3 dager til 21,4 måneder). Binyrebarksvikt medførte seponering av atezolizumab hos 5 pasienter (0,1 %). Binyrebarksvikt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,4 % (20/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Hypofysitt

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,2 % (9/5 039). Median tid til utbrudd var 5,3 måneder (varierte fra 21 dager til 13,7 måneder). Seks pasienter (0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider og behandlingen med atezolizumab ble seponert hos 1 pasient (< 0,1 %).

Hypofysitt forekom hos 1,4 % (15/1 093) av pasientene som fikk atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel, etterfulgt av atezolizumab, dosettett doksorubicin eller epirubicin og syklofosamid. Median tid til debut var 3,8 måneder (varierte fra 2,4 til 10,7 måneder). Elleve pasienter (1,0 %) hadde behov for å bruke kortikosteroider. Behandling med atezolizumab ble avbrutt hos 7 (0,6 %) pasienter.

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab sammen med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, var 0,8 % (3/393). Median tid til utbrudd var 7,7 måneder (varierte fra 5 til 8,8 måneder). To pasienter måtte behandles med kortikosteroider.

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin var 0,4 % (2/473). Median tid til utbrudd var 5,2 måneder (varierte fra 5,1 til 5,3 måneder). Begge pasientene måtte behandles med kortikosteroider.

Diabetes mellitus

Forekomsten av diabetes mellitus hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,6 % (30/5 039). Median tid til utbrudd var 5,5 måneder (varierte fra 3 dager til 29,0 måneder). Diabetes mellitus medførte seponering av atezolizumab hos < 0,1 % (3/5 039) pasienter. Fire (< 0,1 %) pasienter måtte behandles med kortikosteroider.

Forekomsten av diabetes mellitus hos pasienter med HCC som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab var 2,0 % (10/493). Median tid til utbrudd var 4,4 måneder (varierte fra 1,2 til 8,3 måneder). Hendelsene av diabetes mellitus førte ikke til seponering av atezolizumab.

Immunmediert meningoencefalitt

Forekomsten av meningoencefalitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,4 % (22/5 039). Median tid til utbrudd var 15 dager (varierte fra 0 dager til 12,5 måneder). Median varighet var 24 dager (varierte fra 6 dager til 14,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi).

Meningoencefalitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,2 % (12/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab. Alle de åtte (0,2 %) pasientene seponerte atezolizumab.

Immunmedierte nevropatier

Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polyneuropati

Forekomsten av Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polyneuropati, hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,1 % (6/5 039). Median tid til utbrudd var 4,1 måneder (varierte fra 18 dager til 8,1 måneder). Median varighet var 8 måneder (varierte fra 18 dager til 24,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Guillain-Barrés syndrom førte til seponering av atezolizumab hos 1 pasient (< 0,1 %). Guillain-Barrés syndrom som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (3/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert facialisparese

Forekomsten av facialisparese hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (1/5 039). Tid til utbrudd var 29 dager. Varigheten var 1,1 måneder. Hendelsen krevde ikke bruk av kortikosteroider og førte ikke til seponering av atezolizumab.

Immunmediert myelitt

Forekomst av myelitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (1/5 039). Tid til utbrudd var 3 dager. Hendelsen krevde bruk av kortikosteroider, men førte ikke til seponering av atezolizumab.

Myastenisk syndrom

Forekomsten av myasthenia gravis hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (2/5 039) (inkludert 1 fatalt tilfelle). Median tid til utbrudd var 2,6 måneder (varierte fra 1,2 måneder til 4 måneder).

Immunmediert pankreatitt

Forekomsten av pankreatitt, inkludert økt amylase og økt lipase, hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,8 % (40/5 039). Median tid til utbrudd var 5 måneder (varierte fra 0 dager til 24,8 måneder). Median varighet var 24 dager (varierte fra 3 dager til 40,4+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Pankreatitt medførte seponering av atezolizumab hos 3 pasienter (< 0,1 %). Pankreatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,2 % (8/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert myokarditt

Forekomsten av myokarditt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (5/5 039). Av de 5 pasientene opplevde en fatal hendelse i adjuvant behandling av NSCLC. Median tid til utbrudd var 3,7 måneder (varierte fra 1,5 til 4,9 måneder). Median varighet var 14 dager (varierte fra 12 dager til 2,8 måneder). Myokarditt medførte seponering av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) pasienter. Tre pasienter (< 0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmediert nefritt

Forekomsten av nefritt hos pasienter som fikk atezolizumab var 0,2 % (11/5 039). Median tid til utbrudd var 5,1 måneder (varierte fra 3 dager til 17,5 måneder). Nefritt medførte seponering av atezolizumab hos 5 pasienter ($\leq 0,1$ %). Fem pasienter (0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmediert myositt

Forekomsten av myositt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,6 % (32/5 039). Median tid til utbrudd var 3,5 måneder (varierte fra 12 dager til 11,5 måneder). Median varighet var 3,2 måneder (varierte fra 9 dager til 51,1+ måneder, + betegner en sensurert verdi). Myositt førte til seponering av atezolizumab hos 6 pasienter (0,1 %). Ti pasienter (0,2 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) oppstod hos 0,6 % (30/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab. En av de 30 pasientene opplevde en fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 4,8 måneder (varierte fra 3 dager til 15,5 måneder). Median varighet var 2,4 måneder (varierte fra 1 dag til 37,5+ måneder, + betegner en sensurert verdi). SCARs førte til seponering av atezolizumab hos 3 pasienter ($< 0,1$ %). SCARs som krevde behandling med systemiske kortikosteroider oppstod hos 0,2 % (9/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmedierte perikardiale sykdommer

Perikardiale sykdommer oppstod hos 1 % (49/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi. Median tid til utbrudd var 1,4 måneder (varierte fra 6 dager til 17,5 måneder). Median varighet var 2,5 måneder (varierte fra 0 til 51,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Perikardiale sykdommer førte til seponering av Tecentriq hos 3 ($< 0,1$ %) av pasientene. Perikardiale sykdommer som krevde behandling med kortikosteroider oppstod hos 0,2 % (7/5 039) av pasientene.

Klasseeffekter av immunsjekkpunkthemmere

Tilfeller av følgende bivirkning(er) har vært rapportert under behandling med andre immunsjekkpunkthemmere, som også kan oppstå under behandling med atezolizumab: eksokrin pankreasinsuffisiens.

Immunogenisitet

Under flere fase II- og III-studier utviklet 13,1 % til 54,1 % av pasientene behandlingsrelaterte antilegemiddel-antistoffer (ADA). Pasienter som utviklet behandlingsrelaterte ADA hadde som regel dårligere helse og sykdomskarakteristika ved baseline. Denne ubalansen i helse og sykdomskarakteristika ved baseline kan påvirke analysetolkningen av farmakokinetikk (PK), effekt og sikkerhet. Eksplanatoriske analyser for å justere for ubalanse i helse og sykdomskarakteristika ved baseline ble gjort for å vurdere påvirkningen av ADA på effekt. Disse analysene ekskluderte ikke mulig svekkelse av effekt og nytteverdi hos pasienter som utviklet ADA sammenlignet med pasienter som ikke utviklet ADA. Median varighet til utvikling av ADA varierte fra 3 uker til 5 uker.

På tvers av et samlet datasett for pasienter behandlet med atezolizumab som monoterapi (N = 3460) og med kombinasjonsbehandling (N = 2 285), har følgende forekomst av bivirkninger (AEs) blitt observert for ADA-positiv populasjon sammenlignet med ADA-negativ populasjon, respektivt: grad 3-4 AEs 46,2 % vs. 39,4 %, alvorlige bivirkninger (SAEs) 39,6 % vs. 33,3 %, AEs som fører til seponering av behandling 8,5 % vs. 7,8 % (ved monoterapi); grad 3-4 AEs 63,9 % vs. 60,9 %, SAEs 43,9 % vs. 35,6 %, AEs som fører til seponering av behandling 22,8 % vs. 18,4 % (ved kombinasjonsbehandling). Det kan imidlertid ikke trekkes noen endelige konklusjoner mht. bivirkningsmønstre på bakgrunn av de tilgjengelige dataene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av atezolizumab hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i en klinisk studie med 69 pediatriske pasienter (< 18 år). Sikkerhetsprofilen var tilsvarende som hos voksne.

Eldre

Totalt sett ble ingen forskjeller i sikkerhet observert mellom pasienter < 65, 65-74 og 75-84 år som fikk atezolizumab monoterapi. Dataene for pasienter $\geq$ 85 år er for begrensede til å trekke meningsfulle konklusjoner om denne populasjonen.

I studien IMpower150 var alder $\geq$ 65 år forbundet med økt risiko for å utvikle bivirkninger hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, karboplatin og paklitaksel. I studiene IMpower150, IMpower133 og IMpower110 var data for pasienter $\geq$ 75 år for begrensede til å trekke konklusjoner. I IPSOS-studien med 1L NSCLC-pasienter uegnet for platina-behandling, var det totalt sett ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen for 1L atezolizumab monoterapi mellom pasientaldersubgruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ikke informasjon om overdosering med atezolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødpotein 1/celledøddligand 1) hemmere, ATC-kode: L01FF05.

Virkningsmekanisme

Programmert celledød ligand-1 (PD-L1) kan uttrykkes på tumorceller og/eller tumorinfiltrerende immunceller og slik bidra til å hemme antitumor immunresponsen i tumorens mikromiljø. Når PD-L1 bindes til PD-1- og B7.1-reseptorene som befinner seg på T-celler og antigenpresenterende celler, undertrykkes cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab berører ikke PD-L2/PD-1-interaksjonen, og lar PD-L2/PD-1-medierte inhibitoriske signaler vedvare.

Klinisk effekt og sikkerhet

Urotelialt karsinom

IMvigor211 (GO29294): En randomisert studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, internasjonal, multisenter, randomisert fase III-studie, IMvigor211, ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (utprøvers valg av vinflunin, docetaksel eller paklitaksel) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som hadde sykdomsprogresjon under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter som tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon eller fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 9. uke de første 54 ukene og deretter hver 12. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller (IC) og resultatene ble brukt til å definere undergruppene av PD-L1-ekspresjon for analysene beskrevet nedenfor.

Totalt 931 pasienter ble inkludert. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller kjemoterapi. Randomiseringen ble stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), PD-L1-ekspresjonsstatus i IC ($< 5\%$ versus $\geq 5\%$), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei). Prognostiske risikofaktorer inkluderte tid fra tidligere kjemoterapi på < 3 måneder, ECOG funksjonsstatus > 0 og hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab ble gitt i en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon av atezolizumab var tillatt. Pasientene ble behandlet til tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Vinflunin ble gitt 320 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Paklitaksel ble gitt 175 mg/m² ved intravenøs infusjon over 3 timer på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Docetaksel ble gitt 75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For alle behandlede pasienter var median behandlingsvarighet 2,8 måneder for atezolizumab-armen, 2,1 måneder for vinflunin- og paklitaksel-armene og 1,6 måneder for docetaksel-armen.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline for den primære analysepopulasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 67 år (varierte fra 31 til 88) og 77,1 % av pasientene var menn. De fleste pasientene var hvite (72,1 %), 53,9 % av pasientene i kjemoterapiarmen fikk vinflunin, 71,4 % av pasientene hadde minst én dårlig prognostisk risikofaktor og 28,8 % hadde levermetastaser ved baseline. ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Primærtumor var i blæren for 71,1 % av pasientene. 25,4 % av pasientene hadde UC i øvre del av urinveiene. 24,2 % av pasientene fikk kun tidligere platinaholdig adjuvant eller neoadjuvant terapi og progredierte innen 12 måneder.

Det primære effektendepunktet for IMvigor211 er total overlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter evaluert etter utprøvervurdert Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 er objektiv responsrate (ORR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons (DOR). Sammenligninger med henblikk på OS mellom behandlingsarmen og kontrollarmen innen populasjonene IC2/3, IC1/2/3 og ITT («intention-to-treat», dvs. uselekterte pasienter) ble testet ved å bruke en hierarkisk fast-sekvensprosedyre basert på en stratifisert log-rank test med et tosidet nivå på 5 % som følger: trinn 1) IC2/3-populasjonen, trinn 2) IC1/2/3-populasjonen, trinn 3) populasjonen med uselekterte pasienter. OS-resultater for hvert av trinn 2 og 3 kunne formelt testes for statistisk signifikans kun dersom resultatet i det foregående trinnet var statistisk signifikant.

Median oppfølging av overlevelse er 17 måneder. Primæranalysen av IMvigor211-studien nådde ikke det primære endepunktet OS. Atezolizumab utviste ikke noen statistisk signifikant overlevelseshfordel sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter med tidligere behandlet lokalavansert eller metastatisk

UC. I henhold til den prespesifiserte hierarkiske testrekkefølgen ble IC2/3-populasjonen testet først, med en OS HR på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21, median OS på 11,1 vs. 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kjemoterapi). Den stratifiserte log-rank p-verdien var 0,41 og resultatene er dermed ikke ansett som statistisk signifikante i denne populasjonen. Som følge av dette kunne ingen formelle tester på statistisk signifikans utføres for OS i IC1/2/3-populasjonen eller populasjonen med uselekterte pasienter, og resultatene fra disse analysene blir å anse som utforskende. Nøkkelresultatene fra populasjonen med uselekterte pasienter er oppsummert i tabell 4. Kaplan-Meier-kurven for OS i populasjonen med uselekterte pasienter er presentert i figur 1.

En eksplorativ oppdatert overlevelsesanalyse er utført med en median overlevelse på 34 måneder i ITT-populasjonen. Median OS var 8,6 måneder (95 % KI: 7,8, 9,6) i atezolizumab-armen og 8,0 måneder (95 % KI: 7,2, 8,6) i kjemoterapi-armen med en hasard ratio på 0,82 (95 % KI: 0,71, 0,94). I tråd med trenden sett ved primæranalysen for 12-måneders OS-rate, ble det observert numerisk høyere 24-måneders og 30-måneders OS-rater for pasienter i atezolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen i ITT-populasjonen. Prosentvis andel av pasientene som var i live etter 24 måneder (KM-estimat) var 12,7 % i kjemoterapi-armen og 22,5 % i atezolizumab-armen; og etter 30 måneder (KM-estimat) var 9,8 % i kjemoterapi-armen og 18,1 % i atezolizumab-armen i live.

Tabell 4: Oppsummering av effekt i uselekterte pasienter (IMvigor211)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 467)	Kjemoterapi (n = 464)
Primært effektendepunkt		
OS*		
Antall dødsfall (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	8,6	8,0
95 % KI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifisert [‡] hasard ratio (95 % KI)	0,85 (0,73, 0,99)	
12-måneders OS (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundære og utforskende endepunkter		
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,1	4,0
95 % KI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	1,10 (0,95, 1,26)	
Utprøvervurdert ORR (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Antall bekreftede respondere (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % KI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Antall med komplett respons (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Antall med delvis respons (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Antall med stabil sykdom (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Utprøvervurdert DOR (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Median i måneder ***	21,7	7,4
95 % KI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

KI=konfidensintervall, DOR=varighet av respons, ORR=objektiv responsrate, OS=total overlevelse, PFS=progresjonsfri overlevelse, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

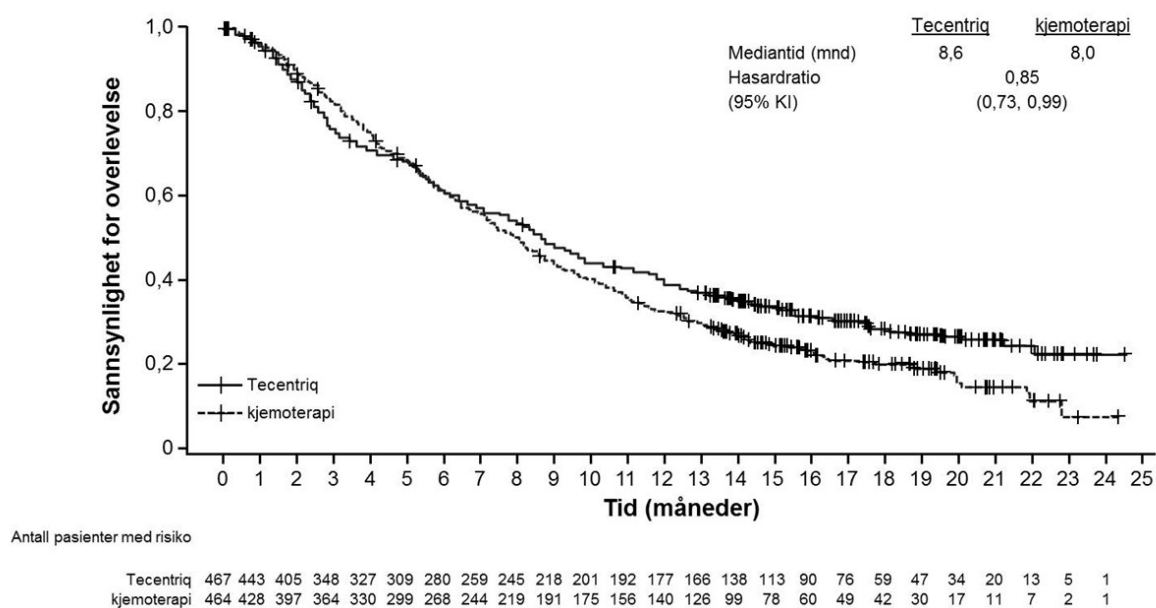
* Det ble utført en analyse av OS i populasjonen med uselekterte pasienter basert på den stratifiserte log-rank-testen og resultatet er kun fremlagt av beskrivende hensyn (p=0,0378). I henhold til det prespesifiserte analysehierarkiet kan ikke p-verdien for OS-analysen i populasjonen med uselekterte pasienter anses å være statistisk signifikant.

‡ Stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), status av IC (< 5 % versus ≥ 5 %), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei).

** Basert på Kaplan-Meier-estimat.

*** Responser vedvarte hos 63 % av responderne i atezolizumab-armen og hos 21 % av responderne i kjemoterapiarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): En enkeltarmet studie hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom som ikke er egnet for cisplatin-terapi, og hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En enkeltarmet, internasjonal, multisenter, klinisk fase II-studie med to kohorter, IMvigor210, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC (også kjent som urotelial blærekreft).

Studien inkluderte totalt 438 pasienter og hadde to pasientkohorter. Kohort 1 inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som ikke var kvalifisert eller uegnede for cisplatinbasert kjemoterapi, eller som hadde sykdomsprogresjon minst 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime. Kohort 2 inkluderte pasienter som fikk minst én kur med platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk UC eller som hadde sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime.

I kohort 1 ble 119 pasienter behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til sykdomsprogresjon. Median alder var 73 år. De fleste pasientene var menn (81 %), og majoriteten av pasientene var hvite (91 %).

Kohort 1 inkluderte 45 pasienter (38 %) med ECOG funksjonsstatus på 0, 50 pasienter (42 %) med ECOG funksjonsstatus på 1 og 24 pasienter (20 %) med ECOG funksjonsstatus på 2, 35 pasienter (29 %) uten Bajorin-risikofaktorer (ECOG funksjonsstatus ≥ 2 og viscerale metastaser), 66 pasienter (56 %) med én Bajorin-risikofaktor og 18 pasienter (15 %) med to Bajorin-risikofaktorer, 84 pasienter (71 %) med nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate [GFR] < 60 ml/min) og 25 pasienter (21 %) med levermetastaser.

Det primære effektendepunktet for kohort 1 var bekreftet objektiv responsrate (ORR), som vurdert av en uavhengig vurderingsenhet («independent review facility» (IRF)) ved hjelp av RECIST v1.1.

Den primære analysen ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Median behandlingsvarighet var 15,0 uker. Median varighet av oppfølging for overlevelse var 8,5 måneder hos uselekterte pasienter. Det ble vist klinisk relevant ORR (vurdert av uavhengig komité) etter RECIST v1.1. Imidlertid ble statistisk signifikans ikke nådd for det primære endepunktet når det ble

sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponstrate på 10 %. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) hos uselekterte pasienter. Median varighet av respons (DOR) ble ikke nådd i noen av PD-L1-ekspresjonsundergruppene eller hos de uselekterte pasientene. OS-data var ikke modne, da omtrent 40 % av pasientene hadde en hendelse. Median OS for alle pasientundergrupper (PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % og ≥ 1 %) og hos uselekterte pasienter var 10,6 måneder.

En oppdatert analyse ble utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 17,2 måneder for kohort 1, og er oppsummert i tabell 5. Median DOR ble ikke nådd i noen PD-L1-ekspresjonsundergruppe eller i uselekterte pasienter.

Tabell 5: Oppsummering av oppdaterte effektresultater (IMvigor210 kohort 1)

Effektendepunkt	PD-L1-ekspresjon på ≥ 5 % i IC	PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 % i IC	Uselekterte pasienter
ORR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Antall respondere (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % KI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Antall med komplett respons (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % KI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Antall med delvis respons (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % KI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pasienter med hendelse (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pasienter med hendelse (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Median (måneder) (95 % KI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pasienter med hendelse (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1-års OS-rate (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av respons, IC = tumorinfiltrerende immunceller, IRF = uavhengig vurderingsenhet («independent review facility»), NE = ikke estimerbart, ORR = objektiv responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

På tidspunktet for den endelige analysen for kohort 1, hadde pasientene en median varighet av oppfølging for overlevelse på 96,4 måneder. Median OS var 12,3 måneder (95 % KI: 6,0, 49,8) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % (pasienter inkludert i den terapeutiske indikasjonen).

I kohort 2 var de ko-primære effektendepunktene bekreftet ORR vurdert av IRF ved RECIST v1.1 og utprøvervurdert ORR i henhold til Modified RECIST (mRECIST)-kriterier. 310 pasienter ble behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til tap av klinisk nytte. Den primære analysen av kohort 2 ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Studien nådde sine ko-primære endepunkter i kohort 2, og viste statistisk signifikant ORR etter IRF-vurdert RECIST v1.1, samt utprøvervurdert mRECIST sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponstrate på 10 %.

En analyse ble også utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 21,1 måneder for kohort 2. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 28,0 % (95 % KI: 19,5, 37, 9) hos pasienter med

PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 19,3 % (95 % KI: 14,2, 25,4) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 15,8 % (95 % KI: 11,9, 20,4) hos uselekterte pasienter. Bekreftet ORR etter utprøvervurdert mRECIST var 29,0 % (95 % KI: 20,4, 38,9) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 23,7 % (95 % KI: 18,1, 30,1) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 19,7 % (95 % KI: 15,4, 24,6) hos uselekterte pasienter. Raten av komplette responser etter IRF-RECIST v1.1 i populasjonen med uselekterte pasienter var 6,1 % (95 % KI: 3,7, 9,4). For kohort 2 ble median DOR ikke nådd i noen PD-L1-ekspresjonsundergrupper eller hos uselekterte pasienter, men ble imidlertid nådd hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ (13,3 måneder; 95 % KI 4,2, NE). OS-raten ved 12 måneder for uselekterte pasienter var 37 %.

På tidspunktet for den endelige analysen for kohort 2, hadde pasientene en median varighet av oppfølging for overlevelse på 46,2 måneder. Median OS var 11,9 måneder (95 % KI: 9,0, 22,8) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 9,0 måneder (95 % KI: 7,1, 11,1) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 7,9 måneder (95 % KI: 6,7, 9,3) hos alle uselekterte pasienter.

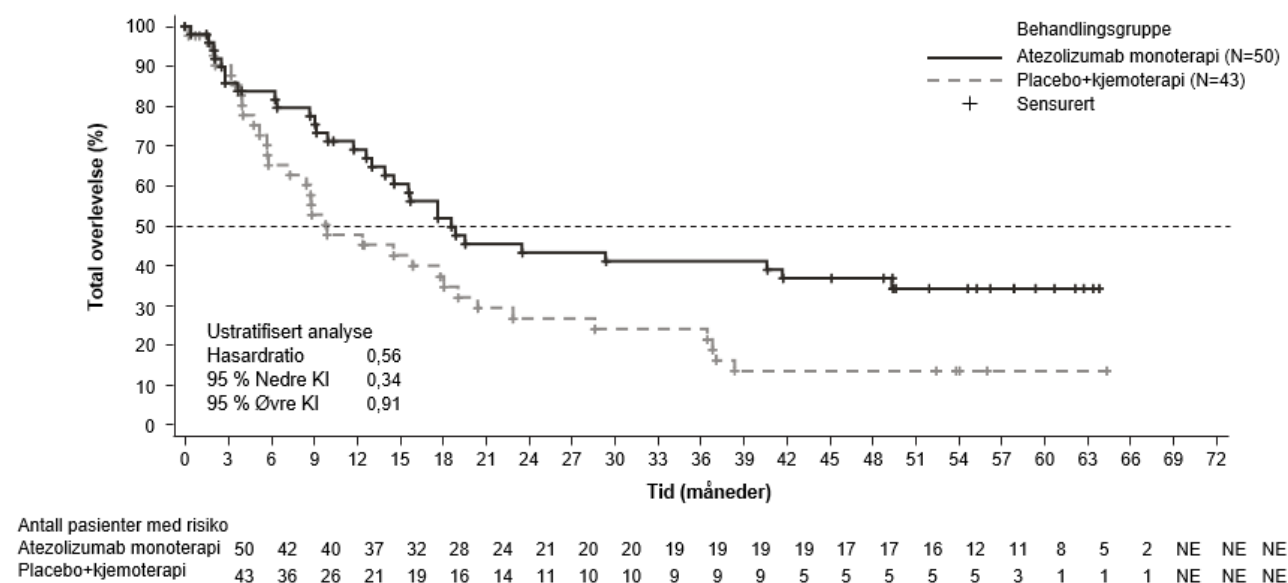
IMvigor130 (WO30070): Fase III-studie med atezolizumab monoterapi og i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hos pasienter med ubehandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.

En delvis blindet (kun for behandlingsarm A og C), randomisert, placebo-kontrollert multisenter fase III-studie, IMvigor130, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab + platinabasert kombinasjonskjemoterapi (det vil si enten cisplatin eller karboplatin med gemcitabin), arm A, eller atezolizumab monoterapi (arm B, ublindert arm) versus placebo + platinabasert kombinasjonskjemoterapi (arm C) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC, og som tidligere ikke hadde mottatt systemisk behandling i metastatisk setting. Ko-primære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøveren i arm A versus arm C, og total overlevelse (OS) i arm A versus arm C, og deretter arm B versus C, analysert på en hierarkisk måte. Total overlevelse var ikke statistisk signifikant for sammenlikningen av arm A versus arm C, og dermed kunne ingen ytterligere formell testing utføres i henhold til den forhåndsdefinerte hierarkiske testordenen.

Basert på anbefalingene fra en uavhengig datamonitoreringskomité (independent Data Monitoring Committee, iDMC) etter en tidlig gjennomgang av overlevelsedata, ble inklusjonen av pasienter som hadde lav ekspresjon av PD-L1 i tumor (mindre enn 5 % av immunceller farget ved immunhistokjemisk testing for PD-L1 ved bruk av VENTANA PD-L1 [SP142] analyse) stoppet i behandlingsarmen med atezolizumab som monoterapi, etter at det ble observert en redusert total overlevelse for denne undergruppen i en uplanlagt tidlig analyse, men dette skjedde etter at det store flertallet av pasientene allerede hadde blitt inkludert.

Av 719 pasienter inkludert i armen for atezolizumab monoterapi (n=360) og armen for kjemoterapi alene (n=359), var henholdsvis 50 og 43 pasienter uegnet for cisplatinbehandling etter Galsky-kriterier, og hadde tumorer med høy ekspresjon av PD-L1 ($\geq 5\%$ av immunceller farget positiv for PD-L1 med immunhistokjemi ved bruk av VENTANA PD-L1 [SP142] analyse). I en eksplorativ analyse av denne undergruppen med pasienter, var den ustratifiserte HR for OS 0,56 % (95 % KI: 0,34, 0,91). Median OS var 18,6 måneder (95 % KI: 14,0, 49,4) i armen med atezolizumab monoterapi vs. 10,0 måneder (95 % KI: 7,4, 18,1) i armen med kjemoterapi alene (se figur 2).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse hos pasienter uegnet for cisplatinbehandling med PD-L1-høye tumorer (arm B vs. arm C)



Ikke-småcellet lungekreft

Adjuvant behandling av NSCLC i tidlig stadium

IMpower010 (GO29527): Randomisert fase III-studie hos pasienter med reseksjonert NSCLC etter cisplatin-basert kjemoterapi

En fase III, åpen, multisenter, randomisert studie, GO29527 (IMpower010), ble gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab til adjuvant behandling av pasienter med stadium IB (tumor ≥ 4 cm) – IIIA NSCLC (i hht. Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer staging system, 7. utgave).

Følgende seleksjonskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIA i henhold til 7. utgave av stadiesystemet:

Tumorstørrelse ≥ 5 cm; eller tumorer av enhver størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status; eller tumorer som er invasive av thoraksstrukturer (invadert direkte i pleura parietal, brystvegg, diafragma, mellomgulvsnerve, mediastinal pleura, parietal pericardium, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkus < 2 cm distalt for carina, men uten involvering av carina; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt i hele lungen; eller tumorer med separate knuter i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som invaderte mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina eller med separate tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Totalt 1 280 registrerte pasienter hadde fullstendig tumorreseksjon og var kvalifiserte til å motta opptil 4 sykluser med cisplatinbasert kjemoterapi. De cisplatin-baserte kjemoterapiregimene er beskrevet i tabell 6.

Tabell 6: Adjuvante kjemoterapiregimer (IMpower010)

Adjuvant cisplatinbasert kjemoterapi: Cisplatin 75 mg/m ² intravenøst på dag 1 i hver 21-dagers syklus med en av følgende behandlingsregimer	Vinorelbin 30 mg/m ² intravenøst, dag 1 og 8
	Docetaxel 75 mg/m ² intravenøst, dag 1
	Gemcitabin 1 250 mg/m ² intravenøst, dag 1 og 8
	Pemetreksed 500 mg/m ² intravenøst, dag 1 (ikke-plateepitel)

Etter fullført cisplatinbasert kjemoterapi (opptil fire sykluser), ble totalt 1 005 pasienter randomisert i forholdet 1:1 for å motta atezolizumab (arm A) eller best støttende behandling (BSC) (arm B). Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1 200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke i 16 sykluser, med mindre det var tilbakefall av sykdommen eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert etter kjønn, sykdomsstadium, histologi og PD-L1-ekspressjon.

Pasienter ble ekskludert hvis de hadde en historie med autoimmun sykdom; administrering av en levende, svekket vaksine innen 28 dager før randomisering; administrering av systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før randomisering. Vurdering av tumor ble utført ved baseline av randomiseringsfasen og hver 4. måned det første året etter syklus 1, dag 1 og deretter hver 6. måned frem til år fem, deretter årlig.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline i ITT-populasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 62 år (varierte fra 26 til 84), og 67 % av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var hvite (73 %), og 24 % var asiatiske. De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (78 %) og baseline ECOG-funksjonsstatus hos pasienter var 0 (55 %) eller 1 (44 %). Totalt hadde 12 % av pasientene stadium IB, 47 % stadium II og 41 % stadium IIIA sykdom. Prosentandelen av pasienter som hadde tumor med PD-L1-ekspressjon ≥ 1 % og ≥ 50 % på TC, målt med VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen, var henholdsvis 55 % og 26 %.

Primært effektmål var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøveren. DFS ble definert som tiden fra randomiseringsdatoen til datoen for forekomst av noe av følgende: Første dokumenterte tilbakefall av sykdom, ny primær NSCLC eller død grunnet hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først. Det primære effektmålet var å evaluere DFS i PD-L1 ≥ 1 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen. Viktige sekundære effektmål var å evaluere DFS i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen og total overlevelse (OS) i ITT-populasjonen.

Ved tidspunktet for den midlertidige DFS-analysen møtte studien sitt primære endepunkt. I analysen av pasienter med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 209), ble det observert en forbedring av DFS i atezolizumab-armen sammenlignet med BSC-armen. Resultatene var konsistente på tidspunktet for den endelige DFS-analysen, med median oppfølgingstid på 65 måneder.

De viktigste effektresultatene for DFS og OS i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer er oppsummert i tabell 7. Kaplan-Meier-kurven for DFS er presentert i figur 3.

Tabell 7: Sammendrag av effekt i PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (IMpower010)

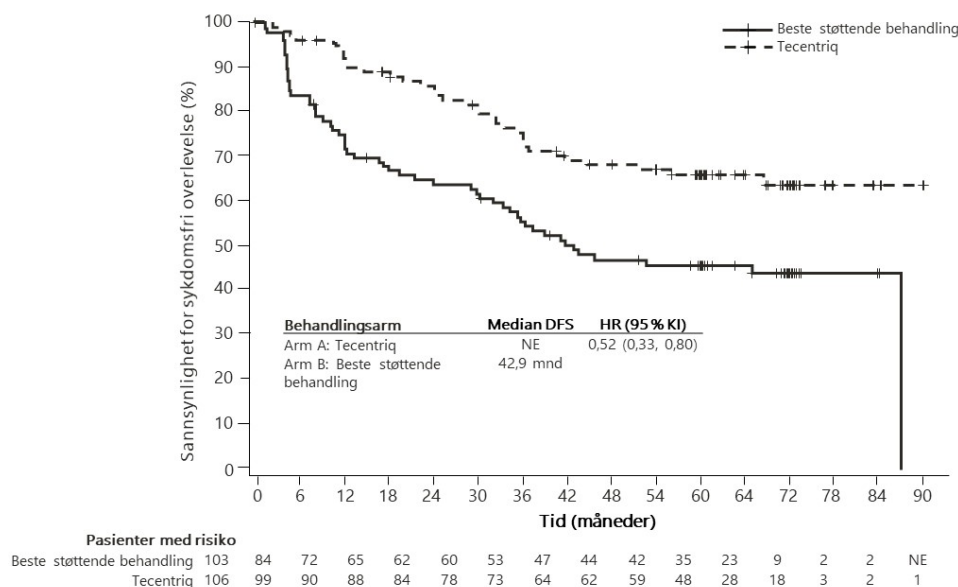
Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab)	Arm B (Beste støttende behandling)
Utpøvervurdert DFS*	n = 106	n = 103
Antall hendelser (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Median varighet av DFS (måneder)	NE	42,9
95 % KI	(NE)	(32,0, NE)
Stratifisert [‡] hasardratio (95 % KI)	0,52 (0,33, 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Antall hendelser (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Median OS (måneder)	NE	87,1
95 % KI	(NE)	(72,0, NE)
Stratifisert [‡] hasardratio (95 % KI)	0,47 (0,28, 0,80)	

DFS = Sykdomsfri overlevelse; KI = Konfidensintervall; NE = Ikke estimerbart

* Oppdatert DFS- og OS-analyse ved klinisk cut-off 26. januar 2024

[‡] Stratifisert etter stadium, kjønn og histologi.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse i PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjon uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (IMpower010)



Forbedret DFS i atezolizumab-armen sammenlignet med BSC-armen ble konsekvent observert på tvers av flertallet av forhåndsspesifiserte undergrupper i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjon uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, inkludert begge ikke-plateepitel NSCLC-pasienter (ustratifisert HR av 0,40, 95 % KI: 0,23, 0,70; median DFS NE vs. 36,8 måneder) og plateepitel NSCLC-pasienter (ustratifisert HR på 0,67, 95 % KI: 0,34, 1,32; median DFS kunne ikke estimeres).

Førstelinjebehandling av avansert NSCLC

IMpower150 (GO29436): Randomisert fase III-studie hos kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin med eller uten bevacizumab

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, IMpower150, ble gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin, med eller uten bevacizumab, i kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC.

Pasienter ble ekskludert dersom de hadde hatt autoimmun sykdom, fått administrert en levende svekket vaksine i løpet av de siste 28 dagene før randomisering, fått administrert systemiske immunstimulerende midler i løpet av de siste 4 ukene eller systemisk immunsuppressive legemidler i løpet av de siste 2 ukene før randomisering, aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, klar tumorinfiltrasjon inn i de store årene i thorax eller klar kavitasjon av pulmonære lesjoner, sett ved avbildning. Tumorvurderinger ble utført hver 6. uke de første 48 ukene etter syklus 1, dag 1, og deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultatene ble brukt for å definere undergrupper med PD-L1-ekspresjon for analysene beskrevet nedenfor.

Totalt 1 202 pasienter ble inkludert og ble randomisert (1:1:1) til å motta én av behandlingsregimene beskrevet i tabell 8. Randomiseringen ble stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-tumorekspresjon på TC og IC.

Tabell 8: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower150)

Behandlingsregime	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	Atezolizumab ^a (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

^a Atezolizumab administreres inntil tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver.

^b Startdosen av paklitaksel for pasienter med asiatisk etnisitet var 175 mg/m² på grunn av et generelt høyere nivå av hematologisk toksisitet hos pasienter fra asiatiske land, sammenlignet med de fra ikke-asiatiske land.

^c Paklitaksel og karboplatin administreres inntil det som inntreffer først av følgende: 4 eller 6 sykluser er fullført, eller fremskridende sykdom, eller uakseptabel toksisitet.

^d Bevacizumab administreres inntil fremskridende sykdom eller uakseptabel toksisitet.

Studiepopulasjonens demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 63 år (varierte fra 31 til 90), og 60 % av pasientene var menn. Majoriteten av pasientene var hvite (82 %). Omtrent 10 % av pasientene hadde kjent EGFR-mutasjon, 4 % hadde kjente ALK-forandringer, 14 % hadde levermetastaser ved baseline, og de fleste pasientene var røykere eller tidligere røykere (80 %). ECOG funksjonsstatus var 0 (43 %) eller 1 (57 %). 51 % av pasientenes tumorer hadde PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC, og 49 % av pasientenes tumorer hadde PD-L1-ekspresjon på < 1 % TC og < 1 % IC.

Ved tidspunktet for endelig analyse av PFS hadde pasientene en median oppfølgingstid på 15,3 måneder. ITT-populasjonen, inkludert pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer som tidligere skulle ha blitt behandlet med tyrosinkinaseinhibitorer, viste PFS-forbedring av klinisk betydning i Arm B sammenlignet med Arm C (HR på 0,61, 95 % KI: 0,52, 0,72, median PFS 8,3 vs. 6,8 måneder).

Ved tidspunktet for interimanalysen av OS hadde pasientene en median oppfølging på 19,7 måneder. De viktigste resultatene fra denne analysen samt fra den oppdaterte PFS-analysen hos ITT-populasjonen er oppsummert i tabell 9 og 10. Figur 4 viser Kaplan-Meier-kurven for OS hos ITT-populasjonen. Figur 5 oppsummerer resultatene for OS i ITT- og PD-L1-undergruppene. Oppdaterte PFS-resultater er også presentert i figurene 6 og 7.

Tabell 9: Sammendrag av oppdatert effekt hos ITT-populasjonen (IMpower150)

Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm C (Bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
Endepunkter[#]			
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Antall hendelser (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,7	8,4	6,8
95 % KI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-verdi ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-måneders PFS (%)	24	38	20
Interimanalyse av OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Antall dødsfall (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Median tid før hendelser (måneder)	19,5	19,8	14,9
95 % KI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-verdi ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-måneders OS (%)	84	85	81
12-måneders OS (%)	66	68	61
Utprøvervurdert samlet beste respons^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Antall respondere (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 % KI	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Antall komplett respons (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Antall delvis respons (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Utprøvervurdert DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Median i måneder	8,3	11,5	6,0
95 % KI	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Primære endepunkter var PFS og OS analysert i ITT-villtype (WT) populasjonen, for eksempel eksklusjon av pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer.

¹ Basert på den stratifiserte log-rank-testen

² For informasjonsformål; i ITT-populasjonen ble ikke sammenligninger mellom Arm B og Arm C samt mellom Arm A og Arm C formelt undersøkt, tilsvarende det prespesifiserte analysehierarkiet

³ Samlet beste respons for komplett respons og delvis respons

[‡] Stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-tumorekspresjon på TC og IC

[^] Arm C er sammenligningsgruppen for alle hasardratioer

* Oppdatert PFS-analyse og interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 22. januar 2018

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse.

Tabell 10: Sammendrag av oppdatert effekt for Arm A vs. Arm B hos ITT-populasjonen (IMpower150)

Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Antall hendelser (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,7	8,4
95 % KI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-verdi ^{1,2}	< 0,0001	
Interimanalyse av OS*	n = 402	n = 400
Antall dødsfall (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Median tid før hendelser (måneder)	19,5	19,8
95 % KI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)		0,90 (0,74, 1,10)
p-verdi ^{1,2}	0,3000	

¹ Basert på den stratifiserte log-rank-testen

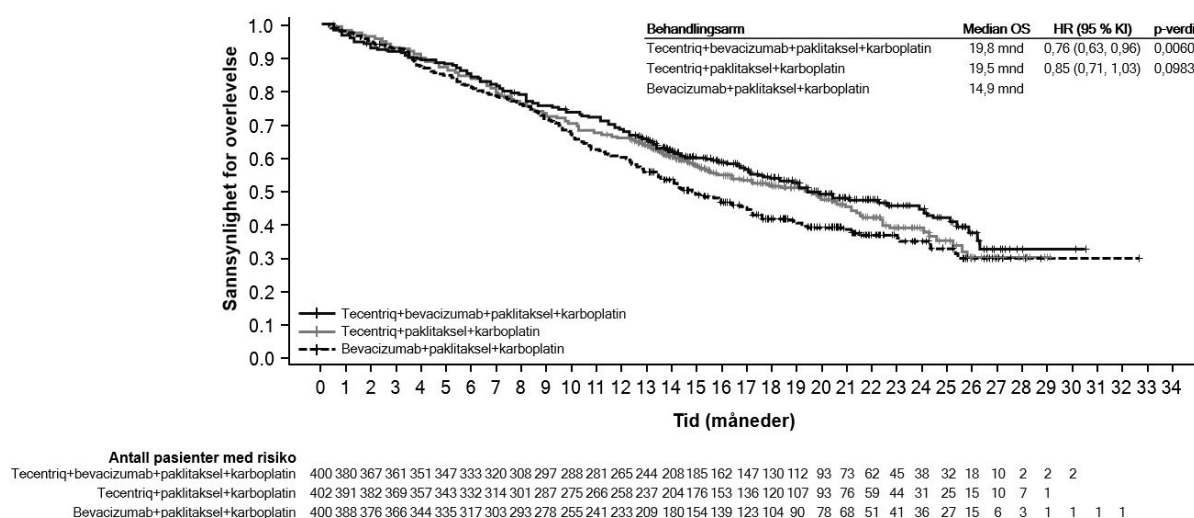
² For informasjonsformål; i ITT-populasjonen ble ikke sammenligninger mellom Arm A og Arm B inkludert i det prespesifiserte analysehierarkiet

[‡] Stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-ekspresjon på TC og IC

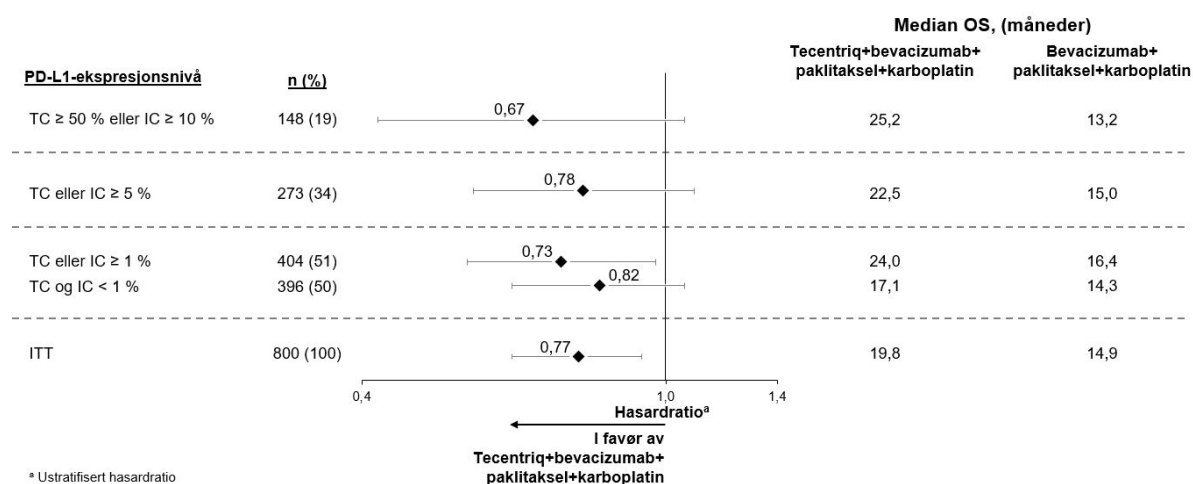
* Oppdatert PFS-analyse og interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 22. januar 2018

[^] Arm A er sammenligningsgruppen for alle hasardratioer

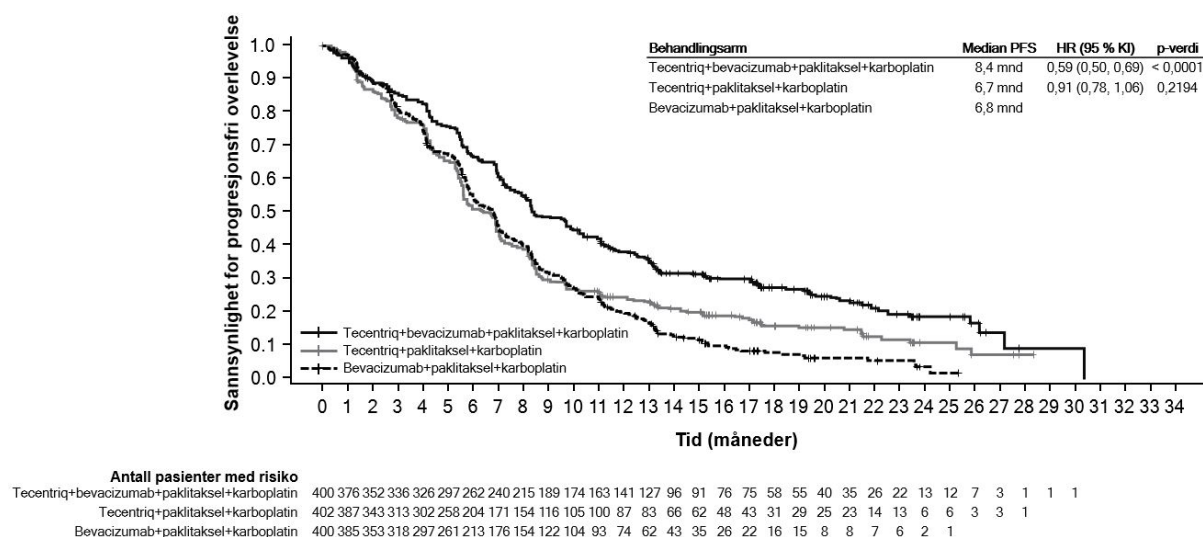
Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i ITT-populasjonen (IMpower150)



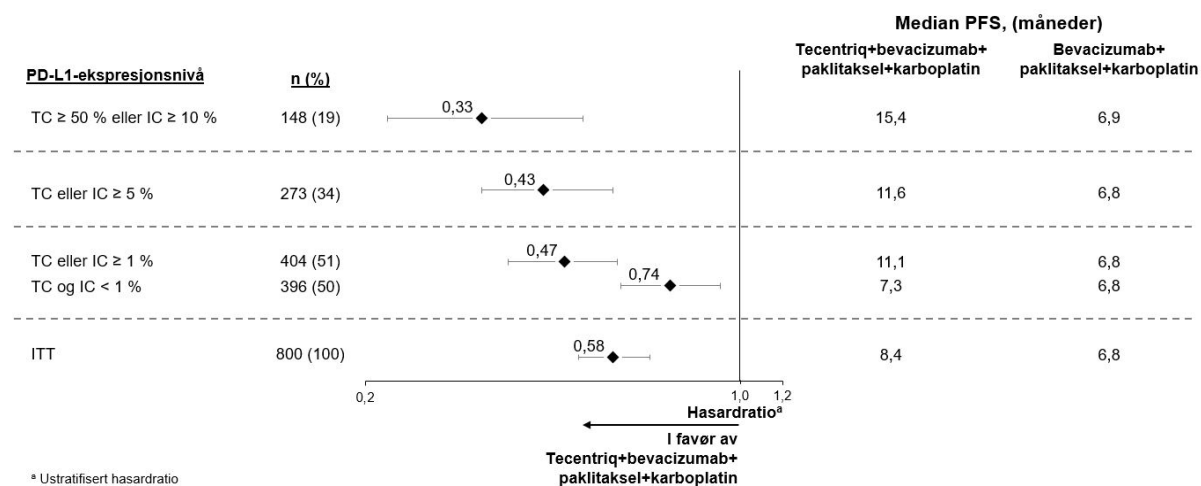
Figur 5: Forest-plot av total overlevelse etter PD-L1-ekspresjon i ITT-populasjonen, Arm B vs. C (IMpower150)



Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen (IMpower150)



Figur 7: Forest-plot av progresjonsfri overlevelse etter PD-L1-ekspresjon i ITT-populasjonen, Arm B vs. C (IMpower150)



I Arm B sammenlignet med Arm C viste prespesifiserte undergruppe-analyser fra interimanalysen for OS en OS-forbedring for pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (hasardratio [HR] på 0,54, 95 % KI: 0,29, 1,03; median OS ikke oppnådd vs. 17,5 måneder), og levermetastaser (HR på 0,52, 95 % KI: 0,33, 0,82, median OS 13,3 vs. 9,4 måneder) PFS-forbedringer av klinisk betydning hos pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (HR på 0,55, 95 % KI: 0,35, 0,87, median PFS 10,0 vs. 6,1 måneder) og levermetastaser (HR på 0,41, 95 % KI: 0,26, 0,62, median PFS 8,2 vs. 5,4 måneder). OS resultatene var lignende for undergruppene med pasienter i alderen < 65 og ≥ 65. Data for pasienter ≥ 75 år er for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen. Det var ikke planlagt formell statistisk testing for noen av undergruppe-analysene.

IMpower130 (GO29537): Randomisert fase III-studie hos kjemoterapinaive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin

En åpen, randomisert fase III-studie, GO29537 (IMpower130), ble utført for å vurdere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin hos kjemoterapinaive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC. Pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer skulle tidligere ha blitt behandlet med tyrosinkinasehemmere.

Pasientene ble klassifisert etter «American Joint Committee on Cancer» (AJCC), 7.utgave. Pasientene ble ekskludert hvis de hadde en sykdomshistorie med autoimmun sykdom, ved administrering av en levende, svekket vaksine de siste 28 dagene før randomisering, ved administrering av immunstimulerende midler de siste 4 ukene eller immunsuppressive legemidler de siste 2 ukene før randomisering, og ved aktive eller ubehandlede CNS-metastaser. Pasienter tidligere behandlet med CD137-agonister eller immunsjekkpunkt-hemmere (anti-PD-1, og anti-PD-L1 terapeutiske antistoffer) var ikke kvalifiserte. Pasienter som tidligere hadde fått anti-CTLA-4-behandling kunne imidlertid inkluderes, så lenge den siste dosen ble mottatt minst 6 uker før randomisering, og det ikke var noen sykdomshistorie med alvorlige immunmedierte bivirkninger av anti-CTLA-4 (NCI CTCAE grad 3 og 4). Vurdering av tumor ble utført hver 6. uke de første 48 ukene etter syklus 1, deretter hver 9.uke. Tumorprøver ble evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultatene ble brukt til å definere undergruppene av PD-L1-ekspresjon til analysen som er beskrevet under.

Pasientene, inkludert de med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, ble inkludert og randomisert i et 2:1 - forhold til å få ett av doseringsregimene beskrevet i tabell 11. Randomiseringen ble stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-ekspresjon på TC og IC. Pasienter som fikk behandlingsregime B kunne skifte over og få atezolizumab som monoterapi etter sykdomsprogresjon.

Tabell 11: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower130)

Behandlings-regime	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (AUC 6) ^c	Den beste støttende behandlingen eller pemetreksed

^a Atezolizumab blir administrert til tap av klinisk nytte, vurdert av utprøver

^b Nab-paklitaksel blir administrert på dag 1, 8, og 15 av hver syklus

^c Nab-paklitaksel og karboplatin blir administrert til 4-6 sykluser er fullført, eller til progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som oppstår først

Demografiske sykdomskarakteristika ved baseline av studiepopulasjonen definert som ITT-WT (n = 679) var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (variasjon fra 18 til 86 år). De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (90 %). 14,7 % av pasientene hadde levermetastaser ved baseline, og de fleste pasientene var tidligere eller nåværende røykere (90 %). De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 1 ved baseline (59 %) og PD-L1-ekspresjon < 1 % (ca. 52 %). Av 107

pasienter i arm B med responsstatus SD (stabil sykdom), PR (delvis respons) eller CR (full respons) etter induksjonsbehandling, byttet 40 pasienter over til pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.

Primæranalysen ble utført med alle pasientene bortsett fra de med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, definert som ITT-WT-populasjon (n = 679). Pasientene hadde en median oppfølging av overlevelse på 18,6 måneder, og demonstrerte forbedret OS og PFS med atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatin sammenlignet med kontrollgruppa. Hovedresultatene er oppsummert i tabell 12, og Kaplan-Meierkurver for OS og PFS er presentert i henholdsvis figur 8 og 10. De eksplorative resultatene av OS og PFS etter PD-L1 ekspresjon er presentert i henholdsvis figur 9 og 11. Pasienter med levermetastaser viste ikke forbedret PFS eller OS med atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatin sammenlignet med nab-paklitaksel og karboplatin (HR på 0,93, 95 % KI: 0,59, 1,47 for PFS og HR på 1,04, 95 % KI: 0,63, 1,72 for OS).

59 % av pasientene i nab-paklitaksel og karboplatinarmen fikk en form for immunterapi mot kreft etter sykdomsprogresjon, som inkluderte atezolizumab som behandlingsalternativ (41 % av alle pasienter), sammenlignet med 7,3 % av pasientene i atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatinarmen.

I en eksplorativ analyse med lengre oppfølgingstid (median: 24,1 måneder), var median OS for begge armene uforandret i forhold til primæranalysen (med HR = 0,82 (95 % KI: 0,67, 1,01).

Tabell 12: Oppsummering av effekt fra IMpower130 i primæranalysen (ITT-WT-populasjonen)

Effektendepunkter	Arm A Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin	Arm B Nab-paklitaksel + karboplatin
Koprimære endepunkter		
OS	n = 451	n = 228
Antall dødsfall (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Median tid til hendelse (måneder)	18,6	13,9
95 % KI	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,79 (0,64, 0,98)	
p-verdi	0,033	
12-måneders OS (%)	63	56
Utpøvervurdert PFS (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Antall hendelser (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,0	5,5
95 % KI	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,64 (0,54, 0,77)	
p-verdi	< 0,0001	
12-måneders PFS (%)	29 %	14 %

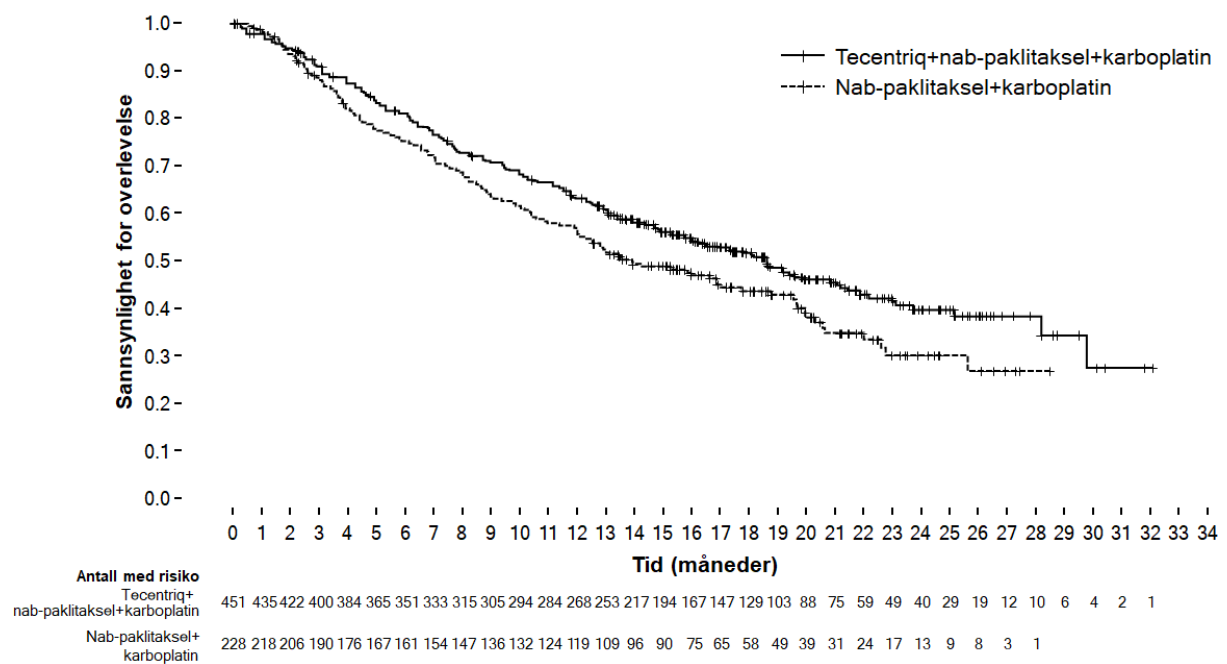
Effektendepunkter	Arm A Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin	Arm B Nab-paklitaksel + karboplatin
Andre endepunkter		
Utprøvervurdert ORR (RECIST v1.1) ^	n = 447	n = 226
Antall bekreftede respondere (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 % KI	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Antall med full respons (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Antall med delvis respons (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Utprøvervurdert bekreftet DOR (RECIST 1.1) ^	n = 220	n = 72
Median i måneder	8,4	6,1
95% KI	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

‡ Stratifisert etter kjønn og PD-L1 ekspresjon på TC og IC

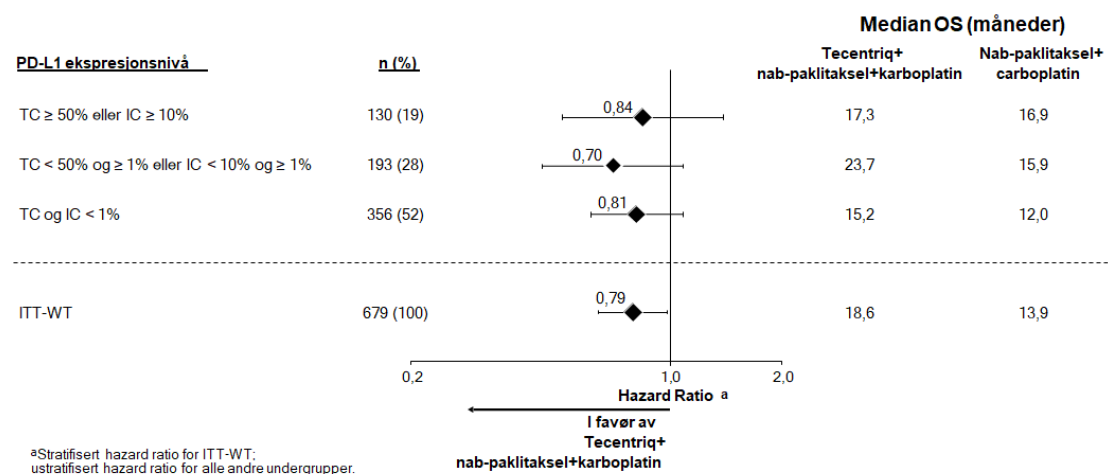
^ Bekreftet ORR og DoR som eksplorative endepunkter

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse

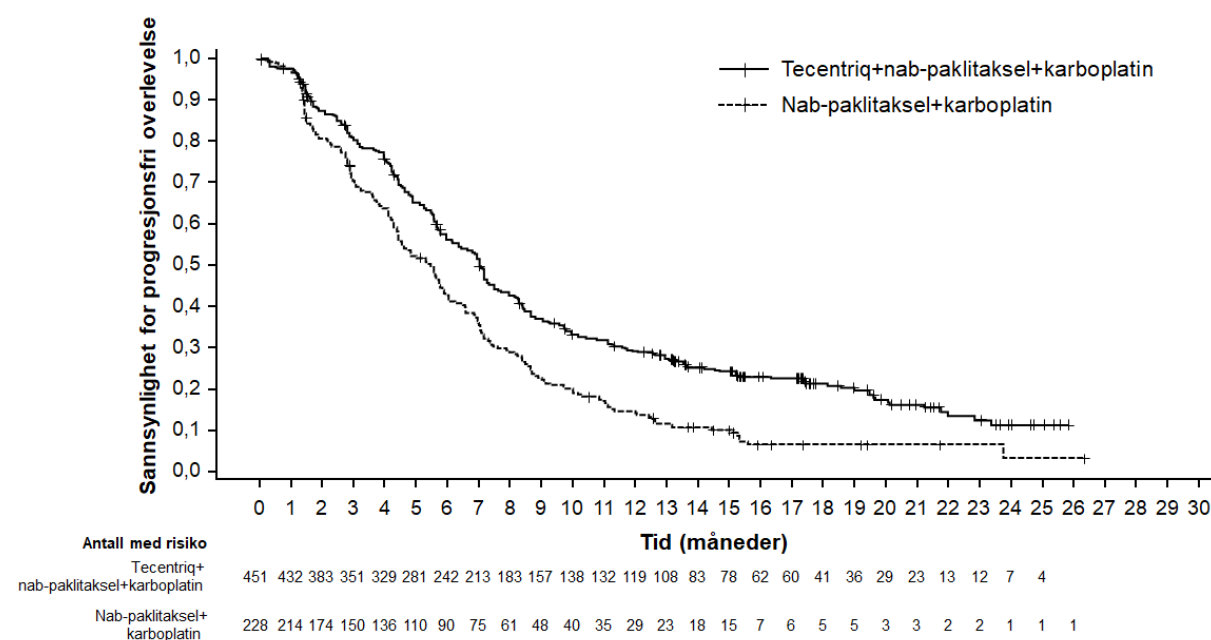
Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (IMpower130)



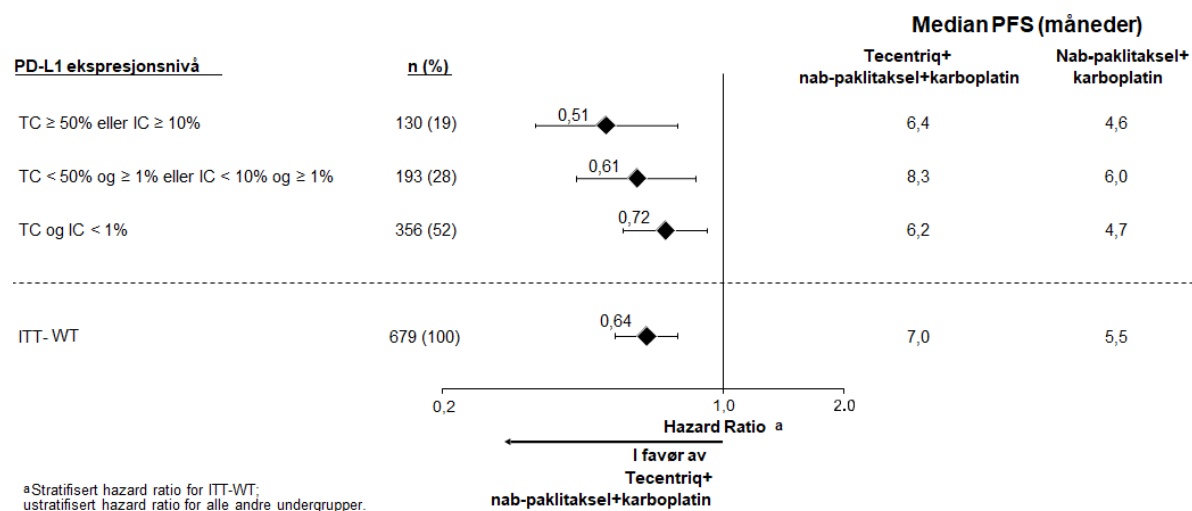
Figur 9: Forest-plot av total overlevelse etter PD-L1-ekspresjon (IMpower130)



Figur 10: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (IMpower130)



Figur 11: Forest-plot av progresjonsfri overlevelse etter PD-L1-ekspresjon (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): En randomisert fase III-studie hos pasienter med metastatisk NSCLC som ikke er blitt behandlet med kjemoterapi tidligere

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, IMpower110, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab hos pasienter med metastatisk NSCLC som ikke er blitt behandlet med kjemoterapi tidligere. Pasientene hadde PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % TC (PD-L1-farget ≥ 1 % av tumorcellene (TC)) eller ≥ 1 % IC (PD-L1-fargede tumorinfiltrerende immunceller (IC) som dekket ≥ 1 % av tumoroverflaten) basert på VENTANA PD-L1 (SP142) Assay.

Totalt ble 572 pasienter randomisert i en 1:1 ratio for behandling med atezolizumab (Arm A) eller kjemoterapi (Arm B). Atezolizumab ble administrert med en fiksert dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til tap av klinisk nytteverdi vurdert av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Kjemoterapibehandling er bekrevet i tabell 13. Randomisering ble stratifisert av kjønn, ECOG funksjonsstatus, histologi og PD-L1-tumorekspresjon av TC og IC.

Tabell 13: Intravenøs kjemoterapibehandling (IMpower110)

Behandling	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
B (Ikke-plateepitel)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²) ELLER karboplatin ^a (AUC 6) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²)	Pemetreksed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (Plateepitel)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + gemcitabin ^{a,c} (1 250 mg/m ²) ELLER karboplatin ^a (AUC 5) + gemcitabin ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Best mulig støttebehandling ^d

^a Cisplatin, karboplatin, pemetreksed og gemcitabin administreres til fullførte 4 eller 6 sykluser, eller sykdomsprogresjon, eller uakseptabel toksisitet

^b Pemetreksed administreres som vedlikeholdsbehandling hver 21 dag til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet

^c Gemcitabin administreres på dag 1 og 8 hver syklus

^d Ingen bytting av fra kontroll-arm (platinumbasert kjemoterapi) til atezolizumab arm (Arm A) var tillatt

Pasienter ble ekskludert dersom de tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, administrert levende attenuert vaksine innen 28 dager før randomisering, administrert systemisk immunostimulerende legemidler innen 4 uker eller systemiske immunosuppressive legemidler innen 2 uker før randomisering, aktive eller ubehandlede CNS metastaser. Vurdering av tumorer ble utført hver 6 uke i løpet av de første 48 ukene etter 1 syklus, dag 1 og deretter hver 9 uke.

Demografiske og sykdomskaraktetika ved baseline hos pasientene med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC som ikke hadde EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 554) var velbalansert i behandlingsarmene. Median alder var 64,5 år (variasjon: 30 til 87), og 70 % av pasientene var menn. Majoriteten av pasientene var hvite (84 %) og asiatiske (14 %). De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (87 %) og baseline ECOG funksjonsstatus hos pasientene var 0 (36 %) eller 1 (64 %). Totalt 69 % av pasientene hadde ikke-plateepitelkarsinom og 31 % pasientene hadde plateepitelsykdom. Demografiske og sykdomskaraktetika ved baseline hos pasientene med PD-L1-ekspresjon (PD-L1 ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC) som ikke hadde EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 205) var hovedsakelig representativt for bredere studiepopulasjon og velbalansert i behandlingsarmene.

Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Ved tidspunkt for interimanalyse av OS hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon, ekskludert de med EGFR-mutasjon eller ALK-forandringer (n = 205), ble det vist statistisk signifikant forbedring av OS hos pasientene randomisert til atezolizumab (Arm A) sammenlignet med kjemoterapi (Arm B) (HR: 0,59, 95 % KI: 0,40, 0,89; median OS: 20,2

måneder vs 13,1 måneder) med en tosidet p-verdi på 0,0106. Median oppfølgingstid ved overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon var 15,7 måneder.

I en eksplanatorisk OS-analyse med lengre oppfølging (median: 31,3 måneder) hos disse pasientene, forble median OS for atezolizumab-armen uforandret relatert til primær OS interim analyse (20,2 måneder) og for kjemoterapi-armen var den 14,7 måneder (HR: 0,76, 95 % KI: 0,54, 1,09). Hovedresultatene av den eksplanatoriske analysen er oppsummert i tabell 14. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon er oppsummert i figur 12 og 13. En høyere andel av pasientene døde innen de første 2,5 månedene i atezolizumab-armen (16/107, 15 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen (10/98, 10,2 %). Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidligere død ble identifisert.

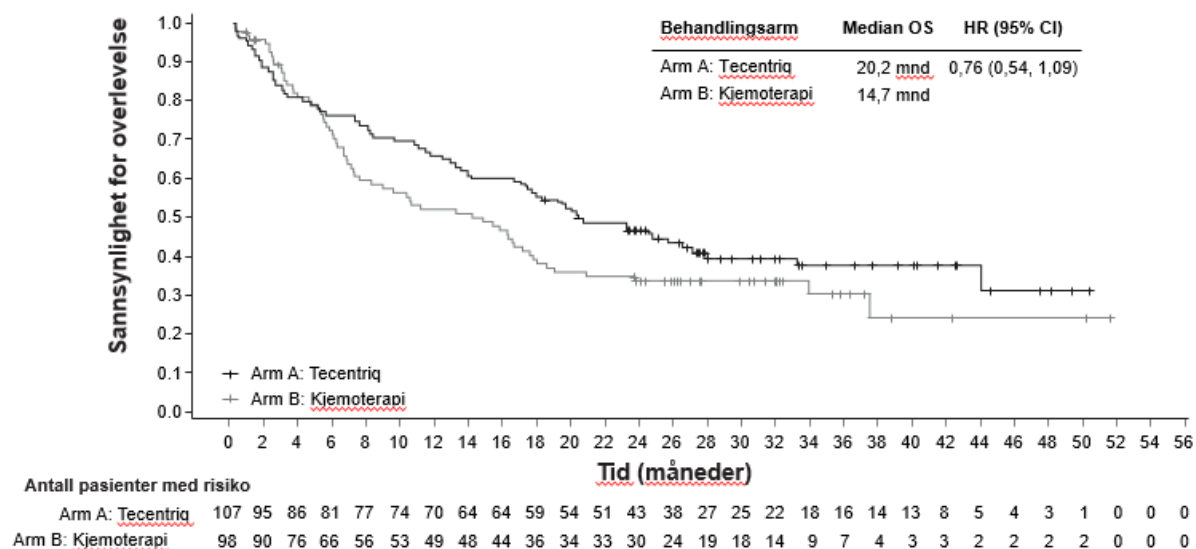
Tabell 14: Oppsummering av effekt hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)

Effektendepunkt	Arm A (atezolizumab)	Arm B (kjemoterapi)
Primært effektendepunkt		
Totaloverlevelse (OS)	n = 107	n = 98
Antall dødsfall (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Median tid til hendelser (måneder)	20,2	14,7
95 % KI	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,76 (0,54, 1,09)	
12-månders OS (%)	66,1	52,3
Sekundært effektendepunkt		
Utpørvurdert PFS (RECIST v1,1)	n = 107	n = 98
Antall hendelser (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	8,2	5,0
95 % KI	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,59 (0,43, 0,81)	
12-måneders PFS (%)	39,2	19,2
Utpørvurdert ORR (RECIST 1,1)	n = 107	n = 98
Antall respondere (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 % KI	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Antall med komplett respons (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Antall med partiell respons (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Utpørvurdert DOR (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Median i måneder	38,9	8,3
95 % KI	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

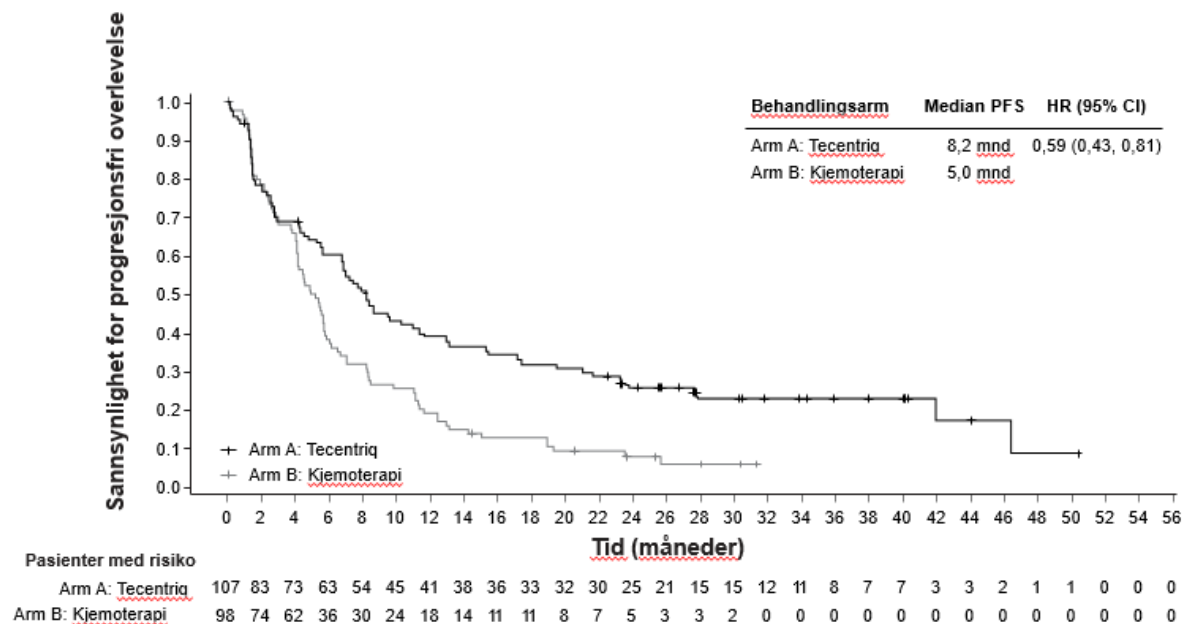
[‡] Stratifisert etter kjønn og ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1)

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse; NE = ikke estimerbart.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)



Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)



Observerert forbedring av OS i atezolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen ble konsekvent vist gjennom undergruppene av pasienter med høy PD-L1-ekspresjon, inkluderer både ikke-plateepitel NSCLC-pasienter (hasard ratio [HR]: 0,62, 95 % KI: 0,40, 0,96; median OS 20,2 vs. 10,5 måneder) og plateepitel NSCLC-pasienter (HR: 0,56, 95 % KI: 0,23, 1,37; median OS ikke nådd vs. 15,3 måneder). Data for pasienter ≥ 75 år og pasienter som aldri hadde røkt er for begrenset til å kunne dra konklusjoner hos disse undergruppene.

IPSOS-studien (MO29872): Randomisert fase III-studie hos pasienter med behandlingsnaiv lokalavansert inoperabel eller metastatisk NSCLC som er uegnet for platinabasert kjemoterapi

En fase III, åpen, randomisert, kontrollert studie, MO29872 (IPSOS), ble utført for å undersøke effekten og sikkerheten til atezolizumab sammenlignet med et kjemoterapiregime med ett legemiddel (vinorelbin eller gemcitabin etter utprøvers valg) hos behandlingsnaive pasienter med avansert eller tilbakevendende (stadium IIIB [ifølge AJCC 7. utgave] ikke mottagelig for multimodalitetsbehandling) eller metastatisk (stadium IV) NSCLC som ble vurdert uegnet for platinabasert kjemoterapi.

Følgende utvalgsriterier definerer pasienter som er uegnet for platinabasert kjemoterapi som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen: Pasienter > 80 år, eller med en ECOG-funksjonsstatus (PS) på 3, eller pasienter med en ECOG PS 2 i kombinasjon med relevante komorbiditeter, eller av høyere alder (≥ 70 år) i kombinasjon med relevante komorbiditeter. Relevante komorbiditeter er relatert til hjertesykdommer, nevrologiske sykdommer, psykiatriske sykdommer, karsykdommer, nyresykdommer, stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer, eller lungesykdommer der platinabasert behandling er kontraindisert, vurdert av behandlende lege.

Studien ekskluderte pasienter yngre enn 70 år som hadde en ECOG PS på 0 eller 1; pasienter med aktive eller ubehandlede CNS-metastaser; administrering av levende, svekket vaksine innen 4 uker før randomisering; administrering av systemiske immunstimulerende eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 4 uker før randomisering. Pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer ble også ekskludert fra studien. Pasienter var kvalifisert uavhengig av deres tumor PD-L1-status.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å motta atezolizumab (arm A) eller kjemoterapi (arm B). Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg som intravenøs infusjon hver 3. uke. Kjemoterapiregimene er beskrevet i tabell 15. Behandling ble administrert inntil sykdomsprogresjon per RECIST v1.1 eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert etter histologi (plateepitel/ikke-plateepitel), PD-L1-ekspresjon (PD-L1 IHC-status målt ved VENTANA PD-L1 (SP142)-analysen: TC3 eller IC3 vs. TC0/1/2 og IC0/1/2 vs ukjent) og hjernemetastaser (ja/nei).

Tabell 15: Behandlingsregimer (IPSOS)

Behandlingsregime	
A	Atezolizumab 1 200 mg som i.v. infusjon på dag 1 i hver 21-dagers syklus.
B	Vinorelbin: I.v. infusjon med 25-30 mg/m ² eller oral administrering med 60-80 mg/m ² på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus eller på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus eller ukentlig administrering, eller Gemcitabin: I.v. infusjon med 1 000-1 250 mg/m ² på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus eller på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.

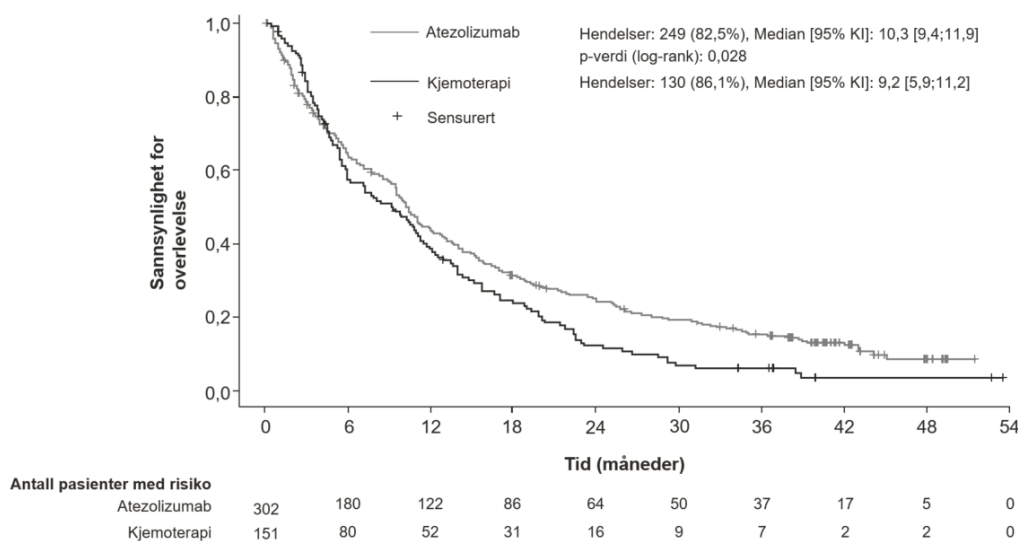
Totalt 453 pasienter ble inkludert i studien (ITT-populasjon). Pasientpopulasjonen besto hovedsakelig av hvite (65,8 %) og menn (72,4 %). Medianalderen til pasientene var 75 år, og 72,8 % av pasientene var 70 år eller eldre. Andelen pasienter med ECOG PS på 0, 1, 2 og 3 var henholdsvis 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % og 7,5 %. Totalt hadde 13,7 % av pasientene stadium IIIB sykdom som ikke var mottagelig for multimodalitetsbehandling, og 86,3 % hadde stadium IV sykdom. Prosentandelen av pasientene som hadde tumorer med PD-L1-ekspresjon TC < 1 %, 1-49 % og ≥ 50 % målt med VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen var henholdsvis 46,8 %, 28,7 % og 16,6 %, mens 7,9 % av pasientene hadde en ukjent PD-L1-ekspresjonsstatus.

Det primære endepunktet for studien var total overlevelse (OS). På tidspunktet for den endelige OS-analysen var median oppfølging 41,0 måneder. Effekteresultater er presentert i tabell 16 og figur 14.

Tabell 16: Sammendrag av effekt for NSCLC-pasienter uegnet for platinabasert kjemoterapi (IPSOS)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 302)	Kjemoterapi (n = 151)
Primært endepunkt		
OS		
Antall hendelser (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Median tid til hendelser (måneder) (95 % KI)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Stratifisert hasardratio (95 % KI) ‡	0,78 (0,63, 0,97)	
p-verdi (stratifisert log-rank)	p = 0,028	
Sekundære endepunkter		
Utprøvervurdert PFS (RECIST 1.1)		
Antall hendelser (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Median varighet av PFS (måneder) (95 % KI)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Stratifisert hasardratio (95 % KI) ‡	0,87 (0,70, 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Antall bekreftede respondere (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST 1.1)		
Median i måneder (95 % KI)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; ORR = objektiv responsrate; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
‡ Estimert hasardratio og 95 % KI hentet fra Cox-modell med behandlingsgruppe som kovariat. For den stratifiserte analysen, ble histologisk undergruppe, PD-L1 IHC-status og hjernemetastaser (ja/nei) lagt til som stratifiseringsfaktorer.		

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse for NSCLC-pasienter uegnet for platinabasert kjemoterapi (IPSOS)



OAK (GO28915): En randomisert fase III-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, OAK, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som progredierte under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter hvis de tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon, fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 6. uke de første 36 ukene og deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC).

Totalt ble 1225 pasienter inkludert, og i henhold til analyseplanen ble de 850 første randomiserte pasientene inkludert i den primære effektanalysen. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjonsstatus i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon var tillatt. Pasientene ble behandlet inntil tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver. Docetaxel ble administrert 75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon. For alle behandlede pasienter var median varighet av behandlingen 2,1 måneder for docetaxel-armen og 3,4 måneder for atezolizumab-armen.

Demografiske og sykdomskarakteristika ved baseline var jevnt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (varierte fra 33 til 85) og 61 % av pasientene var menn. Flertallet av pasienter var hvite (70 %). Omtrent tre fjerdedeler av pasientene hadde adenokarsinomhistologi (74 %), 10% hadde kjent EGFR-mutasjon, 0,2 % hadde kjente ALK-forandringer, 10 % hadde CNS-metastaser ved baseline og de fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (82 %). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Syttifem prosent (75 %) av pasientene hadde kun fått ett tidligere platinabasert terapiregime.

Det primære effektendepunktet var OS. De viktigste resultatene fra denne studien etter median oppfølging på 21 måneder for overlevelse er oppsummert i tabell 17. Kaplan-Meier-kurver for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 15. Figur 16 oppsummerer resultatene for OS i ITT- og PD-L1-undergruppene, og demonstrerer nytte på OS med atezolizumab i alle undergrupper, inkludert de med PD-L1-ekspresjon < 1 % i TC og IC.

Tabell 17: Oppsummering av effekt i den primære analysepopulasjonen (uselekterte pasienter)* (OAK)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
Primært effektendepunkt		
OS		
Antall dødsfall (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Median tid til hendelser (måneder)	13,8	9,6
95 % KI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratifisert [‡] hasard ratio (95 % KI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-verdi**	0,0003	
12-måneders OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-måneders OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundære endepunkter		
Utpørervurdert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,8	4,0
95 % KI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	0,95 (0,82, 1,10)	
Utpørervurdert ORR (RECIST v1.1)		
Antall respondere (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % KI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
Utpørervurdert DOR (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Median i måneder	16,3	6,2
95 % KI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av objektiv respons, NE = ikke estimerbart, ORR = objektiv responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

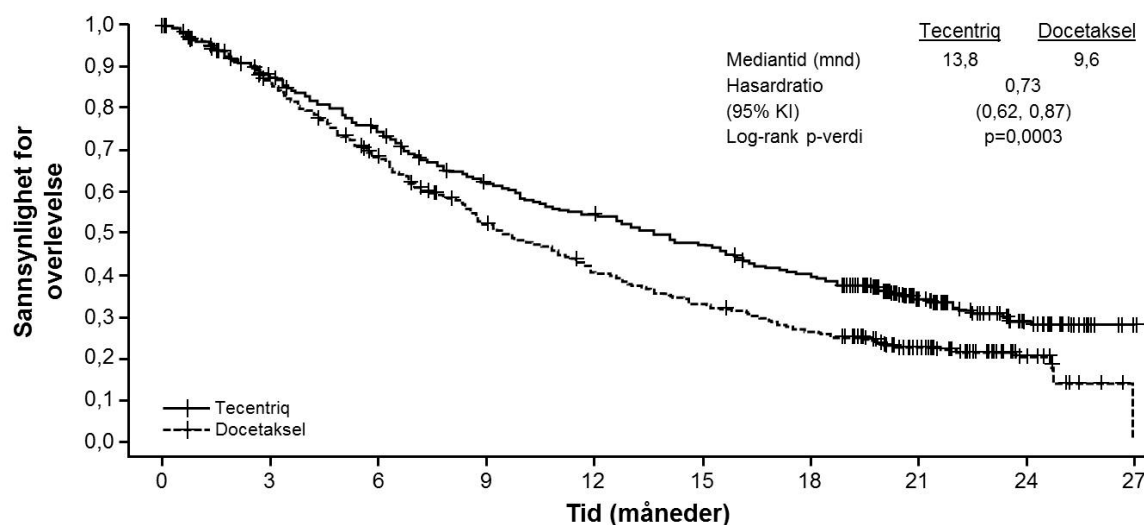
*Den primære analysepopulasjonen består av de 850 første randomiserte pasientene

‡Stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi

** Basert på stratifisert log-rank test

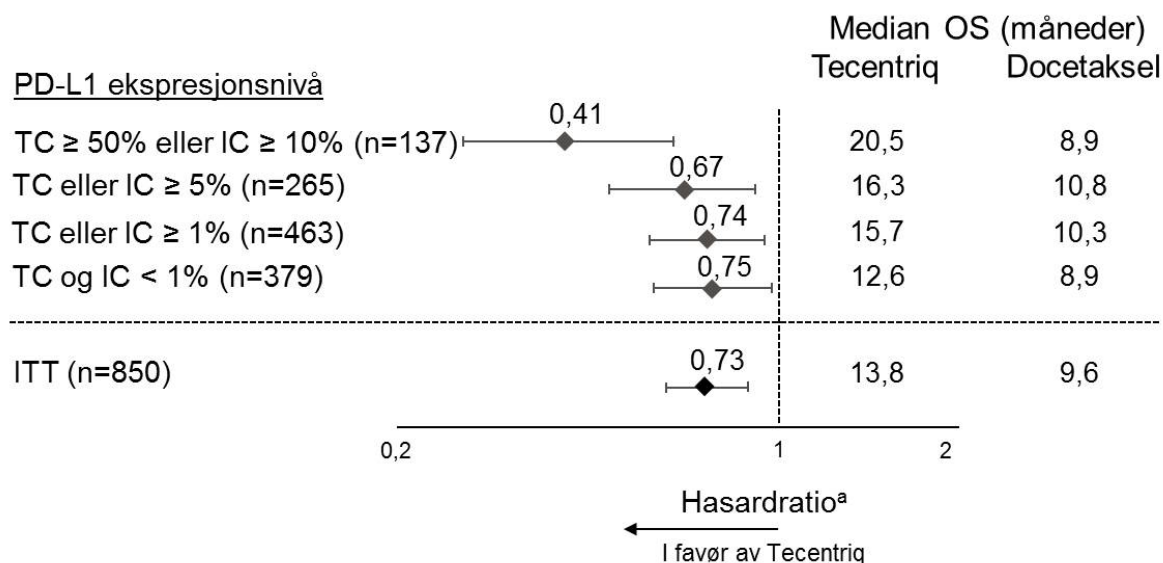
***Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i den primære analysepopulasjonen (uselekterte) (OAK)



Hasardratio er estimert basert på en stratifisert Cox-modell, p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 16: Forest-plot for total overlevelse etter PD-L1-ekspressjon i den primære analysepopulasjonen (OAK)^a



^a Stratifisert HR for ITT og TC eller IC ≥ 1 %. Ustratifisert HR for andre eksplorative undergrupper.

En forbedring av OS ble sett med atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos både pasienter med adenokarsinom NSCLC (hasard ratio [HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; median OS på 15,6 vs. 11,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter med plateepitelkarsinom NSCLC (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; median OS på 8,9 vs. 7,7 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Den observerte forbedringen av OS ble demonstrert på tvers av alle pasientundergrupper, inkludert de med hjernemetastaser ved baseline (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; median OS på 20,1 vs. 11,9 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter som aldri hadde vært røykere (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; median OS på 16,3 vs. 12,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Imidlertid utviste ikke pasienter med EGFR-mutasjoner

forbedret OS med atezolizumab sammenlignet med docetaksel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; median OS på 10,5 vs. 16,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaksel).

Atezolizumab forlenget tid til forverring av pasientrapporterte brystmerter som målt med EORTC QLQ-LC13 sammenlignet med docetaksel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; median ikke nådd i noen av armene). Tid til forverring av andre lungekreftsymptomer (dvs. hoste, dyspné og smerter i arm/skulder) som målt med EORTC QLQ-LC13 var lik for atezolizumab og docetaksel. Disse resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av ublindet studiedesign.

POPLAR (GO28753): En randomisert fase II-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi

En internasjonal, multisenter, randomisert, åpen, kontrollert fase II-studie, POPLAR, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som hadde progresjon under eller etter et platinabasert regime, uavhengig av PD-L1-ekspresjon. Det primære effektutfallet var total overlevelse. Totalt 287 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten atezolizumab (1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke inntil tap av klinisk nytte) eller docetaksel (75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon). Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-status i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. En oppdatert analyse med totalt 200 observerte dødsfall og en median oppfølging for overlevelse på 22 måneder viste en median OS på 12,6 måneder hos pasienter behandlet med atezolizumab, versus 9,7 måneder hos pasienter behandlet med docetaksel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % vs. 14,7 % og median DOR var 18,6 måneder vs. 7,2 måneder for henholdsvis atezolizumab vs. docetaksel.

Småcellet lungekreft

Impower133 (GO30081): Randomisert fase I/III studie hos pasienter med kjemoterapinaiv utbredt SCLC, i kombinasjon med karboplatin og etoposid

En fase I/III randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, IMpower133, ble utført for å vurdere effekten og sikkerheten av atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid hos pasienter med kjemoterapinaiv ES-SCLC.

Pasienter ble ekskludert hvis de hadde aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, en sykdomshistorie med autoimmun sykdom, fått administrert en levende, svekket vaksine de 4 siste ukene før randomisering, eller ved administrering av systemiske immunsupprimerende legemidler den siste uka før randomisering. Vurdering av tumor ble utført hver 6. uke de første 48 ukene etter syklus 1, dag 1, og deretter hver 9. uke. Pasienter som tilfredsstilte etablerte kriterier, og som samtykket til å bli behandlet utover sykdomsprogresjon, fikk utført tumorvurdering hver 6. uke fram til seponering av behandling.

Totalt 403 pasienter ble inkludert og randomisert (1:1) til å motta ett av doseringsregimene som er beskrevet i tabell 18. Randomisering ble stratifisert etter kjønn, ECOG funksjonsstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser.

Tabell 18: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower133)

Behandlings-regime	Induksjon (Fire 21-dagers sykluser))	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^aAtezolizumab ble administrert til tap av klinisk nytte, vurdert av utprøver

^bKarboplatin og etoposid ble administrert til 4 sykluser var fullført, eller til progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som oppstod først

^cEtoposid ble administrert på dag 1, 2 og 3 av hver syklus

Demografiske sykdomskarakteristika av studiepopulasjonen ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (variasjon: 26 til 90 år) med 10 % av pasientene ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (65 %) og hvite (80 %). 9 % hadde hjernemetastaser. De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (97 %). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (35 %) eller 1 (65 %).

Ved tidspunkt for primæranalysen, hadde pasientene en median oppfølging av overlevelse på 13,9 måneder. Det ble observert en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS) ved behandling med atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid sammenlignet med kontrollarmen (HR: 0,70, 95 % KI: 0,54, 0,91, median OS: 12,3 måneder vs. 10,3 måneder). I den eksplorative sluttanalysen av OS med lengre oppfølgingstid (median 22,9 måneder), var median OS for begge armene uendret sammenlignet med den primære interimanalysen av OS. Resultatene for primæranalysen av PFS, ORR og DOR, samt den eksplorative sluttanalysen av OS, er presentert i tabell 19. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS er presentert i figur 17 og 18. Data for pasienter med hjernemetastaser var for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Tabell 19: Oppsummering av effekt (IMpower133)

Hovedendepunkter for effekt	Arm A (Atezolizumab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Koprimære endepunkter		
OS analyse	n = 201	n = 202
Antall dødsfall (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Median tid til hendelse (måneder)	12,3	10,3
95 % KI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-verdi	0,015***	
12-måneders OS (%)	51,9	39,0
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)**	n = 201	n = 202
Antall hendelser (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Median varighet av PFS (måneder)	5,2	4,3
95 % KI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi	0,0170	
6-måneders PFS (%)	30,9	22,4
12-måneders PFS (%)	12,6	5,4
Andre endepunkter		
Utprøvervurdert ORR (RECIST 1.1)** ^	n = 201	n = 202
Antall respondere (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % KI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Antall med full respons (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Antall med delvis respons (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
Utprøvervurdert DOR (RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Median i måneder	4,2	3,9
95 % KI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = responsvarighet; OS = total overlevelse

[‡] Stratifisert etter kjønn og ECOG funksjonsstatus

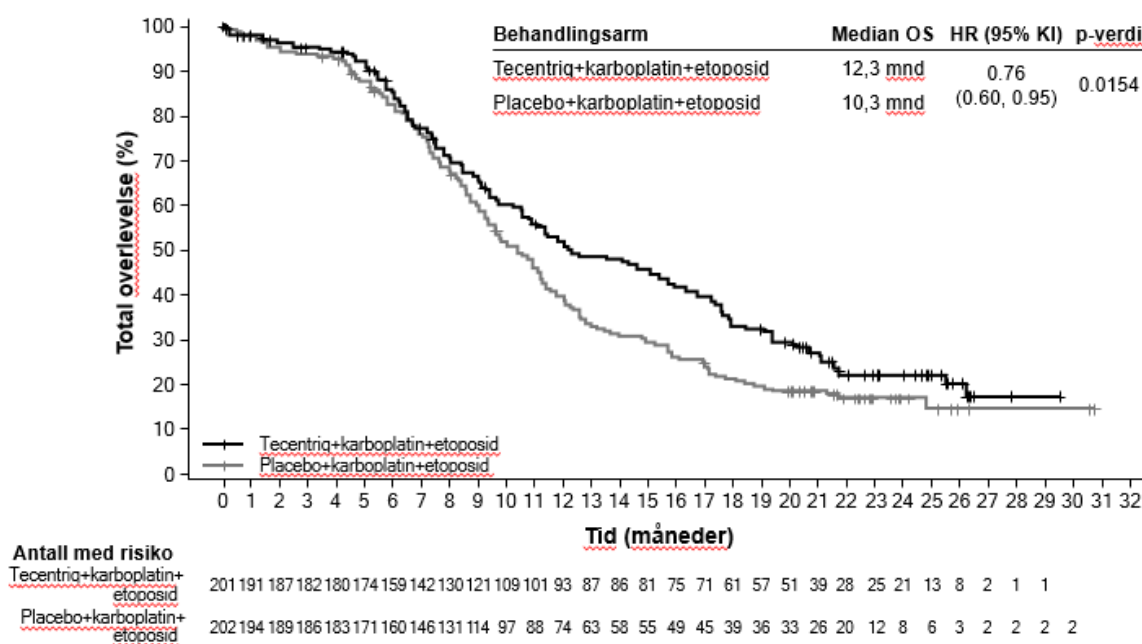
*Eksplorativ OS endelig analyse ved klinisk cut-off 24 januar 2019

**PFS, ORR og DOR analyser ved klinisk cut-off 24 april 2018

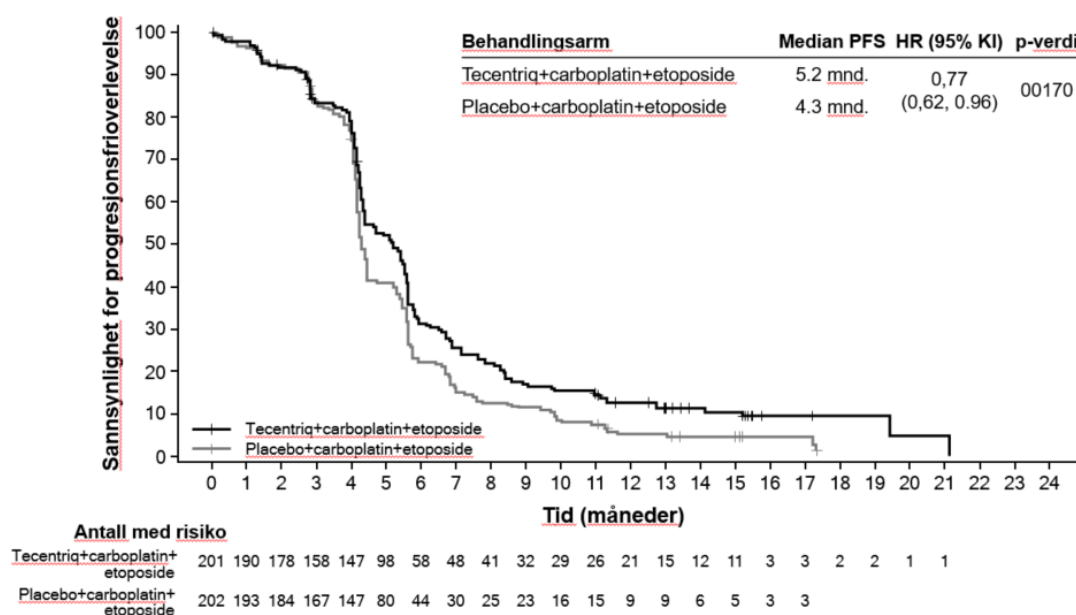
***For deskriptive formål

^Bekreftet ORR og DoR er eksplorative endepunkter

Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (IMpower133)



Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (IMpower133)



Trippel-negativ brystkreft

IMpassion130 (WO29522): Randomisert klinisk fase III-studie hos TNBC-pasienter med lokalavanserte eller metastatiske tumorer som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sykdom

En fase III, dobbeltblindet, toarmet, multisenter, internasjonal, randomisert, placebokontrollert klinisk studie, IMpassion130, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC som ikke tidligere hadde mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. Pasientene måtte kunne kvalifisere for taksan som monoterapi (eksempelvis fravær av hurtig klinisk progresjon, livstruende viscerale metastaser eller behov for rask symptom- eller sykdomskontroll) og ble ekskludert hvis de hadde mottatt neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi de siste 12 månedene, hadde en sykdomshistorie med autoimmun sykdom,

hadde mottatt en levende svekket vaksine de siste 4 ukene før randomisering, hadde tatt systemiske immunstimulerende midler de siste 4 ukene eller systemiske immundempende midler de siste 2 ukene før randomisering, eller hadde ubehandlede, symptomatiske eller kortikosteroidavhengige metastaser i hjernen. Vurdering av tumor ble utført hver 8. uke (± 1 uke) de første 12 månedene etter sykklus 1, dag 1, og deretter hver 12. uke (± 1 uke).

Totalt 902 pasienter ble innlemmet i studien og stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser, tidligere taksanbehandling, og etter PD-L1-ekspresjonsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC) (PD-L1-fargede tumorinfiltrerende immunceller [IC] $< 1\%$ av tumorområdet versus $\geq 1\%$ av tumorområdet) målt med VENTANA PD-L1 (SP142)-analysen.

Pasienter ble randomisert til å motta atezolizumab 840 mg eller placebo med intravenøse infusjoner på dag 1 og 15 av hver 28-dagers sykklus, pluss nab-paklitaksel (100 mg/m^2) administrert med intravenøse infusjoner på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers sykklus. Pasienter mottok behandling fram til radiografisk sykdomsprogresjon etter RECIST v1.1, eller til uakseptabel toksisitet. Behandling med atezolizumab kunne fortsette når nab-paclitaksel ble seponert grunnet uakseptabel toksisitet. Median antall behandlingssykluser var 7 for atezolizumab og 6 for nab-paklitaksel i hver behandlingsarm.

Demografiske og sykdomskaraktetika av studiepopulasjonen ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. De fleste pasientene var kvinner (99,6 %), 67,5 % var hvite og 17,8 % asiatiske. Median alder var 55 år (variasjon: 20-86). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (58,4 %) eller 1 (41,3 %). Totalt 41 % av de inkluderte pasientene hadde PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, 27 % hadde levermetastaser og 7 % hadde asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline. Omtrent halvparten av pasientene hadde fått et taksan (51 %) eller antracyklin (54 %) som (neo)adjuvant behandling. Generelt var pasientdemografien og tumorsykdom ved baseline hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ representativ for studiepopulasjonen som helhet.

De koprime effektendepunktene inkluderte utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen og hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ etter RECIST v1.1, i tillegg til total overlevelse (OS) i ITT-populasjonen og hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$. Sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) etter RECIST v1.1.

PFS-, ORR- og DOR-resultater fra IMpassion130 for pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ ved tidspunktet for den endelige PFS-analysen med en median oppfølging på 13 måneder, er oppsummert i tabell 20 med Kaplan-Meier-kurver for PFS i figur 19. Pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ viste ikke forbedret PFS når atezolizumab ble gitt i tillegg til nab-paklitaksel (HR på 0,94, 95 % KI 0,78, 1,13).

Den endelige OS-analysen ble utført hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ med en median oppfølging på 19,12 måneder. OS-resultatene er presentert i tabell 20 og Kaplan-Meier-kurver i figur 20. Pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ viste ikke forbedret OS når atezolizumab ble gitt i tillegg til nab-paklitaksel (HR på 1,02, 95 % KI 0,84, 1,24).

Eksplorative undergruppe-analyser ble utført hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, hvor man undersøkte tidligere (neo)adjuvant behandling, BRCA1/2-mutasjon og asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline.

Hos pasienter som tidligere hadde fått (neo)adjuvant behandling ($n = 242$), var hasard ratio for primær (endelig) PFS 0,79 og for endelig OS 0,77. Hos pasienter som ikke hadde fått tidligere (neo)adjuvant behandling ($n = 127$), var hasard ratio for primær (endelig) PFS 0,44 og for endelig OS 0,54.

Av de 614 pasientene som ble undersøkt i IMpassion130-studien, var 89 (15 %) bærere av patogene BRCA1/2-mutasjoner. Fra PD-L1+/BRCA1/2-mutant undergruppen fikk 19 pasienter atezolizumab pluss nab-paklitaksel, og 26 fikk placebo pluss nab-paklitaksel. Basert på eksplorativ analyse og med anerkjennelse av det lille pasientutvalget, ser tilstedeværelse av BRCA1/2-mutasjon ikke ut til å påvirke den kliniske nytten i forhold til PFS av atezolizumab og nab-paklitaksel.

Det var ingen evidens for effekt hos pasienter med asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline, men antallet behandlede pasienter var lavt. Median PFS var 2,2 måneder i atezolizumab pluss nab-paklitaksel-armen (n = 15), sammenlignet med 5,6 måneder i placebo pluss nab-paklitaksel-armen (n = 11) (HR 1,40, 95 % KI 0,57, 3,44).

Tabell 20: Oppsummering av effekt hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % (IMpassion130)

Hovedendepunkter effekt	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
<i>Primære effektendepukter</i>	n = 185	n = 184
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1) – Primæranalyse³		
Antall hendelser (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,5	5,0
95 % KI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-verdi ¹	<0,0001	
12-måneders PFS (%)	29,1	16,4
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1) – Oppdatert eksplorativ analyse⁴		
Antall hendelser (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,5	5,3
95 % KI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,63 (0,50-0,80)	
p-verdi ¹	<0,0001	
12-måneders PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Antall dødsfall (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Median tid til hendelsene (måneder)	25,4	17,9
95 % KI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Sekundære og eksplorative endepunkter</i>		
Utprøvervurdert ORR (RECIST 1.1)³	n = 185	n = 183
Antall respondere (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 % KI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Antall med komplett respons (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Antall med delvis respons (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Antall med stabil sykdom	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

Hovedendepunkter effekt	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
Utprøvervurdert DOR³	n = 109	n = 78
Median i måneder	8,5	5,5
95 % KI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Basert på stratifisert log-rank test.

2. OS-sammenligninger mellom behandlingsarmene hos pasienter med PD-L1-ekspressjon $\geq 1\%$ ble ikke formelt utført, som etter det pre-spesifiserte analysehierarkiet.

3. Ved endelig analyse for PFS, ORR, DOR og første interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 17. april 2018.

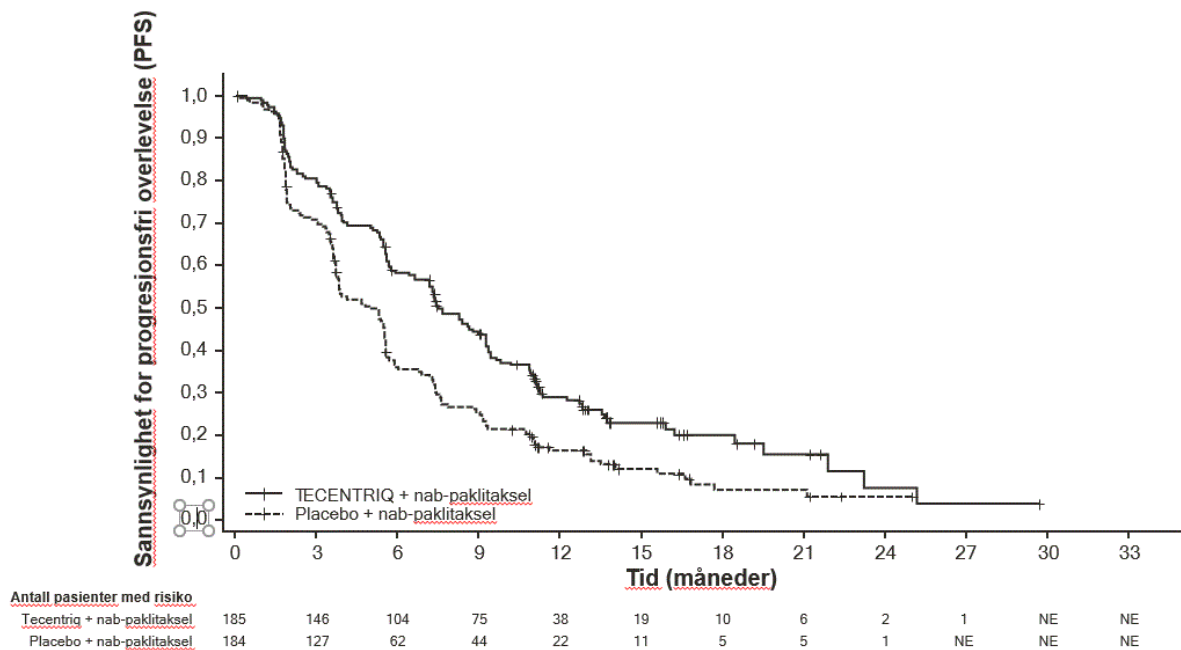
4. Ved eksplorativ PFS-analyse ved klinisk cut-off 2. januar 2019.

5. Ved endelig OS analyse ved klinisk cut-off 14. april 2020.

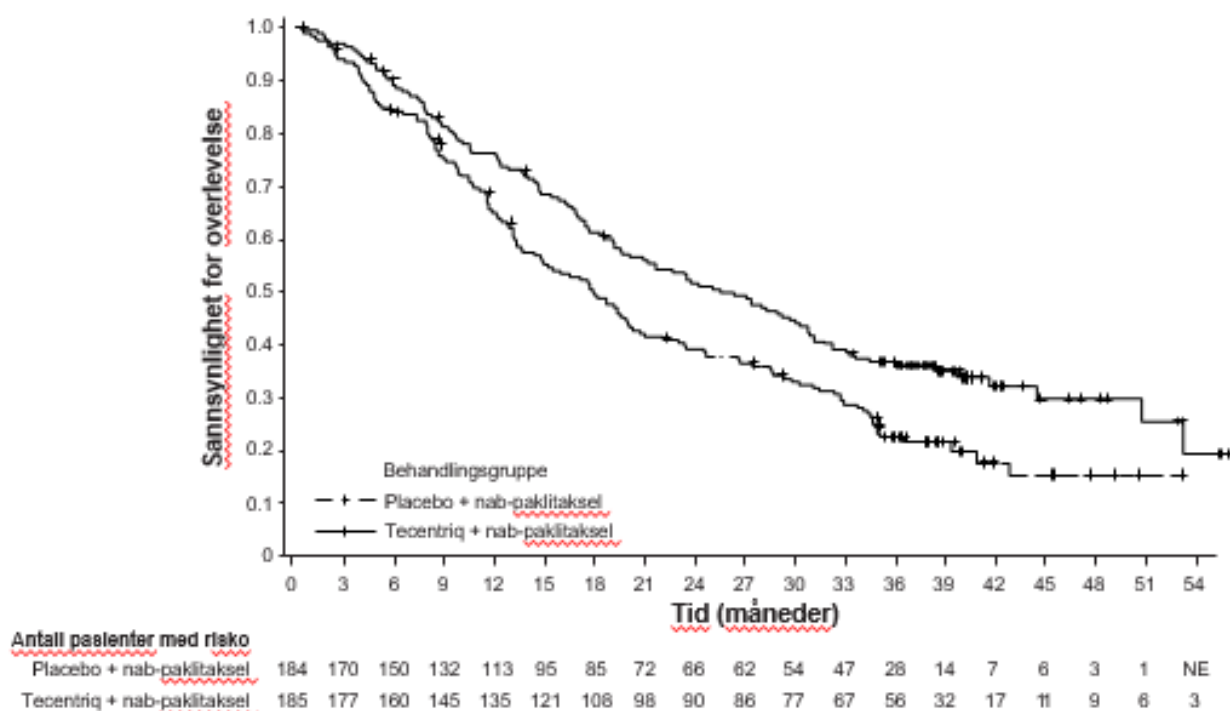
* Stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser, og etter tidligere taksanbehandling.

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse, NE = ikke estimerbar

Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspressjon $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspressjon ≥ 1 % (IMpassion130)



Tid til forverring av pasientrapportert total helsestatus/helserelatert livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 (en vedvarende ≥ 10 poengs forverring fra status ved baseline), var tilsvarende i behandlingsgruppene. Dette indikerer at alle pasientene opprettholdt sin baseline HRQoL i en tilsvarende tidsperiode.

Hepatocellulært karsinom

IMbrave150 (YO40245): En randomisert fase III-studie i kombinasjon med bevacizumab hos pasienter med inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling

En randomisert, multisenter, internasjonal, åpen fase III-studie, IMbrave150, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk og/eller inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling. Totalt ble 501 randomisert (2:1) til å få enten 1200 mg atezolizumab administrert som intravenøs infusjon sammen med 15 mg/kg bevacizumab hver 3. uke eller 400 mg sorafenib oralt 2 ganger daglig. Randomiseringen ble stratifisert etter geografi, makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning, α -fetoprotein (AFP) ved baseline og ECOG funksjonsstatus. Pasienter i begge behandlingsarmene fikk behandling inntil tap av klinisk nytteverdi eller uakseptabel toksisitet. Pasientene kunne slutte med enten atezolizumab eller bevacizumab (f.eks. på grunn av bivirkninger) og fortsette på monoterapi til tap av klinisk nytteverdi eller uakseptabel toksisitet assosiert med monoterapien.

Studien inkluderte voksne pasienter med sykdom som ikke var mottakelig for eller utviklet seg etter kirurgiske og/eller lokoregionale behandlinger, med Child-Pugh A, ECOG 0/1 og som ikke tidligere har blitt behandlet med systemisk behandling. Blødning (inkl. fatale hendelser) er en kjent bivirkning med bevacizumab og blødning i øvre del av mage-tarmkanalen er en vanlig og livstruende komplikasjon hos pasienter med HCC. Det var derfor krav om at pasientene skal ha blitt undersøkt for tilstedeværelse av varices innen 6 måneder før behandling, og at pasientene ble ekskludert fra studien hvis de fikk variceblødninger innen 6 måneder før behandling, ubehandlet eller ufullstendig behandlet varice med blødning eller høy risiko for blødning. For pasienter med aktiv hepatitt B var det krav om

HBV DNA < 500 IE/ml innen 28 dager før studiebehandling ble startet og standard anti-HBV-behandling i minst 14 dager før studietilgang og for studiens lengde.

Pasientene ble også ekskludert hvis de hadde moderate eller alvorlige ascites, sykdomshistorie med leverencefalopati, kjent fibrolamellær HCC, sarkomoid HCC, blandet (mixed) kolangiokarsinom og HCC, aktiv koinfeksjon av HBV og HCV, sykdomshistorie med autoimmun sykdom, fått administrert levende, svekket vaksine 4 uker før randomisering, fått administrert systemisk immunstimulerende midler 4 uker eller systemisk immunsuppressive legemidler 2 uker før randomisering, ubehandlet eller kortikosteriodavhengig hjernemetastase. Undersøkelse av tumor ble utført hver 6. uke i de første 54 ukene etter syklus 1, dag 1, deretter hver 9. uke.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline var jevnt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 65 år (varierte fra 26 til 88 år) og 83 % av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var asiater (57 %) og hvite (36 %). Førti prosent (40 %) kom fra Asia (unntatt Japan), mens 60 % var fra resten av verden. Omtrent 75 % av pasientene hadde makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning og 37 % hadde AFP $\geq$ 400 ng/ml ved baseline. ECOG funksjonsstatus var 0 (62 %) eller 1 (38 %) ved baseline. Primær risikofaktor for utvikling av HCC var hepatitt B virusinfeksjon hos 48 % av pasientene, hepatitt C virusinfeksjon hos 22 % av pasientene og non-viral sykdom hos 31 % av pasientene. HCC ble kategorisert med «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) stadie C hos 82 % av pasientene, stadie B hos 16 % av pasientene og stadie A hos 3 % av pasientene.

Det koprimeære effektendepunktet var OS og IRF-vurdert PFS i henhold til RECIST v1.1. Pasientene hadde median oppfølging på 8,6 måneder for overlevelse ved primær analyse. Dataene viste en statistisk signifikant forbedring i OS og IRF-vurdert PFS per RECIST v1.1 med atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib. Statistisk signifikant forbedring ble også sett i objektiv responsrate (ORR) av IRF per RECIST v1.1 og HCC modifisert RECIST (mRECIST). De viktigste resultatene fra primæranalysen er oppsummert i tabell 21.

En oppdatert deskriptiv effektanalyse ble utført med en median oppfølgingstid for overlevelse på 15,6 måneder. Median OS var 19,2 måneder (95 % KI: 17,0, 23,7) i atezolizumab + bevacizumab armen versus 13,4 måneder (95 % KI: 11,4, 16,9) i sorafenib armen med HR på 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,85). Median IRF-vurdert PFS per RECIST v1.1 var 6,9 måneder (95 % KI: 5,8, 8,6) i atezolizumab + bevacizumab armen versus 4,3 måneder (95 % KI: 4,0, 5,6) i sorafenib armen med HR på 0,65 (95 % KI: 0,53, 0,81).

IRF-vurdert ORR per RECIST v1.1 var 29,8 % (95 % KI: 24,8, 35,0) i atezolizumab + bevacizumab armen og 11,3 % (95 % KI: 6,9, 17,3) i sorafenib armen. Median IRF-vurdert responsvarighet (DOR) per RECIST v1.1 hos bekreftede respondere var 18,1 måneder (95 % KI: 14,6, NE) i atezolizumab + bevacizumab armen sammenliknet med 14,9 måneder (95 % KI: 4,9, 17,0) i sorafenib armen.

Kaplan-Meier-kurver for OS (oppdatert analyse) og PFS (primæranalyse) er presentert i henholdsvis figur 21 og 22.

Tabell 21: Oppsummering av effekt (IMbrave150 primæranalyse)

Effektendepunkt	atezolizumab + bevacizumab	sorafenib
OS	n = 336	n = 165
Antall dødsfall (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	NE	13,2
95 % KI	(NE , NE)	(10,4 , NE)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,58 (0,42 , 0,79)	
p-verdi ¹	0,0006	
6-måneders OS (%)	84,8%	72,3 %
IRF-vurdert PFS, RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Antall hendelser (%)	197 (58,6 %)	109 (65,1 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,8	4,3
95 % KI	(5,8 , 8,3)	(4,0 , 5,6)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,59 (0,47 , 0,76)	
p-verdi ¹	< 0,0001	
6-måneders PFS	54,5 %	37,2 %
IRF-vurdert ORR, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Antall bekreftede respondere (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95 % KI	(22,5 , 32,5)	(7,4 , 18,0)
p-verdi ²	< 0,0001	
Antall med komplett respons (%)	18 (5,5 %)	0
Antall med delvis respons (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Antall med stabil sykdom (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
IRF-vurdert DOR, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Median i måneder	NE	6,3
95 % KI	(NE, NE)	(4,7 , NE)
Intervall (måned)	(1,3+ , 13,4+)	(1,4+ , 9,1+)
IRF-vurdert ORR, HCC mRECIST	n = 325	n = 158
Antall bekreftede respondere (%)	108 (33,2%)	21 (13,3 %)
95 % KI	(28,1 , 38,6)	(8,4 , 19,6)
p-verdi ²	<0,0001	
Antall med komplett respons (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Antall med delvis respons (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Antall med stabil sykdom (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
IRF-vurdert DOR, HCC mRECIST	n = 108	n = 21
Median i måneder	NE	6,3
95 % KI	(NE, NE)	(4,9 , NE)
Intervall (måned)	(1,3+ , 13,4+)	(1,4+ , 9,1+)

[‡] Stratifisert etter geografi (Asia eks. Japan vs resten av verden), macrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær), og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) ved baseline

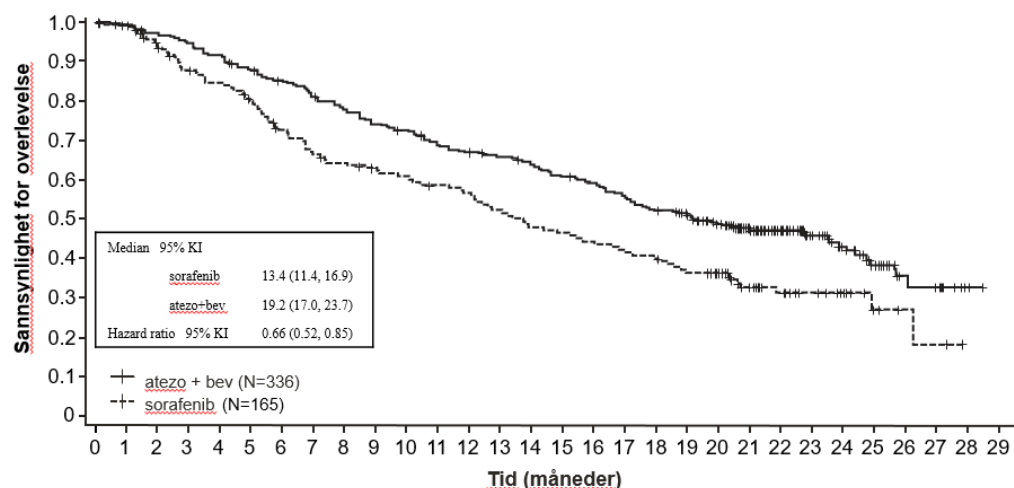
1. Basert på tosidet stratifisert log-rank test

2. Nominal p-verdi basert på tosidet Cochran-Mantel-Haenszel test

+ Angir en sensurert verdi

PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1, HCC mRECIST = Modifisert RECIST vurdering for hepatocellulær karsinoma, KI = konfidensintervall, ORR = objektiv responsrate, DOR = varighet av respons, OS = total overlevelse, NE = ikke estimerbart

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT populasjon (IMbrave150 oppdatert analyse)

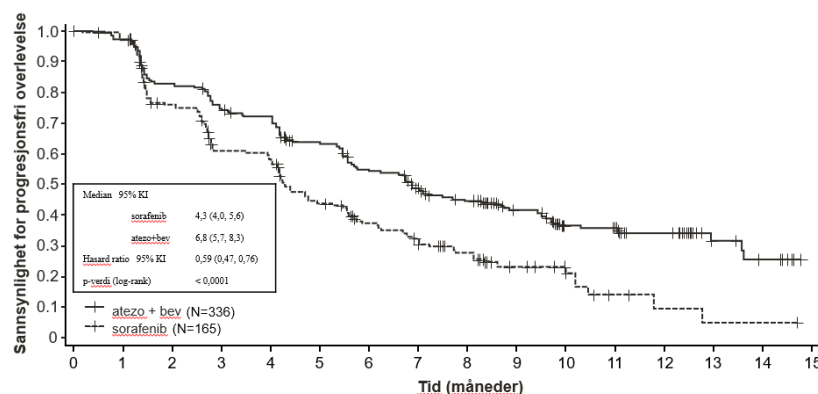


Antall pasienter med risiko

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		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

Hazard ratio er fra stratifisert analyse. Stratifiseringsfaktorer inkluderer geografiske områder (Asia ekskludert Japan vs. resten av verden), makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) ved screening per IxRS.

Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for IRF-PFS per RECIST v1.1 i ITT populasjon (IMbrave150 primæranalyse)



Antall pasienter med risiko

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

Hazard ratio og p-verdi er fra stratifisert analyse. Stratifiseringsfaktorer inkluderer geografi (Asia ekskludert Japan vs. resten av verden), makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) ved screening per IxRS.

Effekt hos eldre

Totalt sett ble det ikke observert noen forskjeller i effekt mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi. I studien IMpower150 var alder ≥ 65 år forbundet med redusert effekt av atezolizumab hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel.

I studiene IMpower150, IMpower133 og IMpower110 var dataene for pasienter ≥ 75 år for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

En tidlig fase, multisenter, åpen studie ble utført med pediatriske pasienter (< 18 år, n = 69) og unge voksne pasienter (18-30 år, n = 18) med residiverte eller progressive solide tumorer, og med Hodgkins

og non-Hodgkins lymfom. Formålet med studien var å evaluere sikkerheten og farmakokinetikken til atezolizumab. Pasientene ble behandlet med 15 mg/kg atezolizumab intravenøst hver 3. uke (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksponering for atezolizumab økte doseproporsjonalt innenfor doseringsintervallet 1 mg/kg til 20 mg/kg, inkludert den faste dosen på 1200 mg administrert hver 3. uke. En populasjonsanalyse med 472 pasienter beskrev farmakokinetikken til atezolizumab for doseringsintervallet 1 til 20 mg/kg med en lineær to-kompartiment distribusjonsmodell med første ordens eliminasjon. De farmakokinetiske egenskapene er like for atezolizumab intravenøst 840 mg administrert hver 2. uke, 1200 mg administrert hver 3. uke og 1680 mg administrert hver 4. uke; disse tre doseringsregimene er forventet å gi sammenlignbar total eksponering. En populasjonsfarmakokinetisk analyse antyder at steady-state oppnås etter 6 til 9 uker med gjentatt dosering. Den systemiske akkumuleringen for areal under kurven, maksimumskonsentrasjon og trough-konsentrasjon var henholdsvis 1,91, 1,46 og 2,75 ganger.

Absorpsjon

Atezolizumab administreres som en intravenøs infusjon.

Distribusjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at for en typisk pasient er distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment 3,28 liter. Ved steady-state er volumet 6,91 liter.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av atezolizumab er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir hovedsakelig nedbrutt ved katabolisering.

Eliminasjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at clearance av atezolizumab er 0,200 liter/dag og typisk terminal eliminasjonshalveringstid er 27 dager.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetikk og eksponering-respons-analyser har alder (21-89 år), region, etnisitet, nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon, grad av PD-L1-ekspresjon eller ECOG funksjonsstatus ingen effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Kroppsvekt, kjønn, positiv ADA-status, albuminnivå og tumorbyrde har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Ingen dosejusteringer anbefales.

Eldre

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos eldre pasienter. Effekten av alder på farmakokinetikken til atezolizumab ble vurdert i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Alder ble ikke identifisert som en signifikant kovariat som påvirket farmakokinetikken til atezolizumab basert på pasienter i alderen 21-89 år (n = 472) med en median alder på 62 år. Ingen klinisk relevant forskjell ble observert i farmakokinetikken til atezolizumab blant pasienter < 65 år (n = 274), pasienter mellom 65-75 år (n = 152) og pasienter > 75 år (n = 46) (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det foreligger farmakokinetiske resultater fra en tidlig fase, multisenter, åpen studie som ble utført med pediatriske pasienter (< 18 år, n = 69) og unge voksne pasienter (18-30 år, n = 18).

Atezolizumabs clearance og distribusjonsvolum var tilsvarende hos pediatrike pasienter som fikk 15 mg/kg som hos unge voksne pasienter som fikk 1200 mg atezolizumab hver 3. uke, korrigert for kroppsvekt. Det var en tendens til at eksponeringen ble lavere hos pediatrike pasienter ettersom kroppsvekten ble lavere. Disse forskjellene var ikke forbundet med reduksjon av atezolizumabkonsentrasjoner til under terapeutisk målkonsentrasjon. Data fra barn < 2 år er begrensede, og det kan derfor ikke trekkes noen klare konklusjoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det ikke sett noen klinisk relevant forskjell i clearance av atezolizumab hos pasienter med lett (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m², n = 208) eller moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², n = 116) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73 m², n = 140) nyrefunksjon. Kun et fåtall pasienter hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², n = 8) (se pkt. 4.2). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen var det ingen klinisk relevante forskjeller i clearance av atezolizumab observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 x til 1,5 x ULN og enhver ASAT) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (bilirubin ≤ ULN og ASAT ≤ ULN). Det foreligger ingen data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT). Nedsatt leverfunksjon ble definert i henhold til kriteriene til National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) og ble brukt for å klassifisere grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 x ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier for å fastslå det karsinogene potensialet til atezolizumab.

Mutagenisitet

Det har ikke blitt utført mutagenisitetsstudier for å fastslå det mutagene potensialet til atezolizumab. Monoklonale antistoffer er imidlertid ikke forventet å endre DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier med atezolizumab. Imidlertid var undersøkelse av kjønnsorganer til cynomolgus-aper hos både hanner og hunner inkludert i den kroniske toksisitetsstudien. Ukentlig administrering av atezolizumab til hunnaper med et estimert AUC omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får anbefalt dose resulterte i en irregulær menstruasjonssyklus og mangel på nyformede corpora lutea i ovariene, som var reversibelt. Det var ingen effekt på de kjønnsorganene hos hanner.

Teratogenitet

Ingen reproduksjonsstudier eller teratogenitetsstudier har blitt utført med atezolizumab på dyr. Dyrestudier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien kan føre til immunmediert frastøting av

fosteret, med fosterdød som resultat. Administrering av atezolizumab kan skade fosteret, herunder embryo-føtal letalitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

L-histidin
Eddiksyre, konsentrert
Sukrose
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i opptil 24 timer ved $\leq 30\text{ °C}$, og i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C etter tilberedning.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved romtemperatur ($\leq 25\text{ °C}$), med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med en butylgummipropp og aluminiumsforsegling med en grå eller cyanblå (aqua) «flip-off» plasthette. Hetteglasset inneholder 14 ml eller 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tecentriq inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriostatisk midler. Det bør derfor fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den fortynnede løsningen. Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede Tecentriq.

Aseptisk tilberedning, håndtering og oppbevaring

Aseptisk teknikk skal sikres under tilberedning av infusjonen. Tilberedning skal:

- utføres under aseptiske forhold av kyndig personell i overensstemmelse med gode rutiner, spesielt med hensyn til aseptisk framstilling av parenterale legemidler.
- foregå i avtrekk med laminær luftstrøm eller biologisk sikkerhetskabinett og ved å følge vanlige forholdsregler for sikker håndtering av intravenøse midler.
- etterfølges av passende lagring av den tilberedte løsningen til intravenøs infusjon, for å sikre at aseptiske forhold opprettholdes.

Skal ikke ristes.

Instruksjoner for fortynning

For den anbefalte dosen 840 mg: 14 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

For den anbefalte dosen 1200 mg: 20 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

For den anbefalte dosen 1680 mg: 28 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra to hetteglass med Tecentriq 840 mg og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

Etter fortynning skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnede løsningen være mellom 3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.

Infusjonsposen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning (se pkt. 6.3).

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal oppløsningen ikke brukes.

Ingen uforlikeligheter er observert mellom Tecentriq og intravenøse poser med overflater av PVC, PO, PE eller PP i kontakt med legemidlet. I tillegg er ingen uforlikeligheter sett med in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon eller polysulfon, eller infusjonssett og andre infusjonshjelpemidler laget av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Bruk av in-line membranfilter er valgfritt.

Det skal ikke administreres andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

Destruksjon

Utslipp av Tecentriq til miljøet skal begrenses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2017
Dato for siste fornyelse: 25. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1875 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1875 mg atezolizumab.
Hver ml oppløsning inneholder 125 mg atezolizumab.

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Atezolizumab produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gulaktig væske. Oppløsningen har en pH på 5,5 – 6,1 og en osmolalitet på 359 – 459 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Urotelialt karsinom (UC)

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi, eller
- som ikke anses som egnet for cisplatin, og hvor tumor har et PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$ (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i tidlig stadium

Tecentriq som monoterapi er indisert til adjuvant behandling, etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi, av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1-ekspresjon i $\geq 50\%$ av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).

Avansert NSCLC

Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC. Hos pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC er Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, kun indisert etter at egnede målrettede behandlinger har mislyktes (se pkt. 5.1).

Tecentriq, i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC som ikke har EGRF-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt. 5.1).

Tecentriq som monoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk NSCLC med tumorer som har PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC (se pkt 5.1).

Tecentriq som monoterapi er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med avansert NSCLC som er uegnet for platinabasert behandling (se pkt. 5.1 for utvalgsriterier).

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC bør også ha mottatt målrettede behandlinger før de mottar Tecentriq (se pkt. 5.1).

Småcellet lungekreft (SCLC)

Tecentriq, i kombinasjon med karboplatin og etoposid, er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) (se pkt. 5.1).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC)

Tecentriq, i kombinasjon med nab-paklitaksel, er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC som har tumorer med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Hepatocellulært karsinom (HCC)

Tecentriq, i kombinasjon med bevacizumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert eller inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling (se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tecentriq skal initieres og overvåkes av lege med erfaring innen kreftbehandling.

Pasienter som for tiden får intravenøs atezolizumab, kan bytte til Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning og omvendt.

PD-L1-testing for pasienter med UC, TNBC eller NSCLC

Tecentriq som monoterapi

Hvis spesifisert i indikasjonen, bør pasientvalg for behandling med Tecentriq basert på tumorekspresjonen av PD-L1 bekrefte med en validert test (se pkt. 4.1 og 5.1).

Tecentriq som kombinasjonsterapi

Pasienter med tidligere ubehandlet TNBC bør få behandling basert på uttrykk av PD-L1 i tumor bekrefte ved en validert test (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er 1875 mg administrert hver tredje uke, som beskrevet i tabell 1.

Se også full preparatomtale for kombinasjonsprodukter når Tecentriq administreres som kombinasjonsbehandling (se også pkt. 5.1).

Tabell 1: Anbefalt dose av Tecentriq ved subkutan administrering

Indikasjon	Anbefalt dose og frekvens	Behandlingsvarighet
Tecentriq monoterapi		
1L UC	1875 mg hver 3. uke	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.
1L metastatisk NSCLC		
1L NSCLC uegnet for platina		
NSCLC i tidlig stadium	1875 mg hver 3. uke	1 år, med mindre sykdomstilbakefall eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsvarighet i mer enn 1 år er ikke undersøkt.
2L UC	1875 mg hver 3. uke	Inntil behandling ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.
2L NSCLC		
Tecentriq kombinasjonsbehandling		
1L ikke-plateepitel NSCLC med bevacizumab, paklitaksel, og karboplatin	Induksjons- og vedlikeholdsfase: 1875 mg hver 3. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 eller 6 sykluser): Bevacizumab, paklitaksel og deretter karboplatin gis hver 3. uke. Vedlikeholdsfase (uten kjemoterapi): Bevacizumab hver 3. uke.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympet tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.
1L ikke-plateepitel NSCLC med nab-paklitaksel og karboplatin	Induksjons- og vedlikeholdsfaser: 1875 mg hver 3. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 eller 6 sykluser): Nab-paklitaksel og karboplatin administreres på dag 1; i tillegg administreres nab-paklitaksel på dag 8 og 15 i hver 3-ukers syklus.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympet tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.

Indikasjon	Anbefalt dose og frekvens	Behandlingsvarighet
1L ES-SCLC med karboplatin og etoposid	Induksjons- og vedlikeholdsfaser: 1875 mg hver 3. uke Tecentriq skal administreres først når behandling gis på samme dag. Induksjonsfase for kombinasjoner (4 sykluser): Karboplatin og deretter etoposid administreres på dag 1; etoposid administreres også på dag 2 og 3 i hver 3-ukers syklus.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Atypiske responser (f.eks. initiell sykdomsprogresjon etterfulgt av krympt tumor) har blitt observert når behandling med Tecentriq har fortsatt etter sykdomsprogresjon. Behandling utover sykdomsprogresjon kan vurderes etter legens skjønn.
1L inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC med nab-paklitaksel	1875 mg hver 3. uke Tecentriq skal administreres før nab-paklitaksel når behandling gis på samme dag. Nab-paklitaksel 100 mg/m ² skal gis på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.	Til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.
Avansert eller inoperabel HCC med bevacizumab	1875 mg hver 3. uke Tecentriq skal administreres før bevacizumab når behandling gis på samme dag. Bevacizumab 15 mg/kg kroppsvekt gis hver 3. uke.	Inntil behandling ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

Forsinket eller uteblitt dose

Dersom en planlagt dose av Tecentriq uteblir, bør den administreres så snart som mulig. Tidspunktene for administrering må justeres for å opprettholde det passende intervallet mellom dosene.

Dosejusteringer under behandlingen

Dosereduksjoner av Tecentriq anbefales ikke.

Forsinket dose eller seponering (se også pkt. 4.4 og 4.8)

Tabell 2: Anbefalt dosejustering for Tecentriq

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Pneumonitt	Grad 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Hepatitt hos pasienter uten HCC	Grad 2: (ALAT eller ASAT > 3 til 5 x øvre normalgrense [ULN]) <i>eller</i> blodbilirubin > 1,5 til 3 x ULN)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4: (ALAT eller ASAT > 5 x ULN) <i>eller</i> blodbilirubin > 3 x ULN)	Seponer Tecentriq permanent
Hepatitt hos pasienter med HCC	Hvis ASAT/ALAT er innenfor normalgrensen [ULN] ved baseline og øker til > 3 x til ≤ 10 x ULN <i>eller</i> Hvis ASAT/ALAT er > 1 x til ≤ 3 x ULN ved baseline og øker til > 5 x til ≤ 10 x ULN <i>eller</i> Hvis ASAT/ALAT er > 3 x til ≤ 5 x ULN ved baseline og øker til > 8 x til ≤ 10 x ULN	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Hvis ASAT/ALAT øker til > 10 x ULN <i>eller</i> total bilirubin øker til > 3 x ULN	Seponer Tecentriq permanent

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Kolitt	Grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) <i>eller</i> symptomatisk kolitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 diaré eller kolitt (livstruende, rask intervensjon indisert)	Seponer Tecentriq permanent
Hypotyreose eller hypertyreose	Symptomatisk	Hold tilbake Tecentriq <u>Hypotyreose:</u> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoida og TSH-nivået synker <u>Hypertyreose:</u> Behandlingen kan gjenopptas når symptomene kontrolleres med antityreoida legemidler, og tyreoidaefunksjonen forbedres
Binyrebarksvikt	Symptomatisk	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag, og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling
Hypofysitt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag, og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling
	Grad 4	Seponer Tecentriq permanent
Diabetes mellitus type 1	Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fastende glukose > 250 mg/dl eller $13,9$ mmol/l)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Utslett/Alvorlige kutane bivirkninger	Grad 3 eller mistenkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas dersom symptomene bedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller bekreftet Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹	Seponer Tecentriq permanent
Myastenisk syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, meningoencefalitt og facialispause	Facialispause Grad 1 eller 2	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas dersom hendelsen forsvinner fullstendig. Seponer Tecentriq permanent dersom hendelsen ikke forsvinner fullstendig når Tecentriq holdes tilbake.
	Alle grader myastenisk syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom og meningoencefalitt eller facialispause Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Myelitt	Grad 2, 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent
Pankreatitt	Grad 3 eller 4 forhøyede nivåer av serumamylase eller -lipase ($> 2 \times \text{ULN}$) eller Grad 2 eller 3 pankreatitt	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt er borte og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt	Seponer Tecentriq permanent
Myokarditt	Grad 2 eller over	Seponer Tecentriq permanent

Immunmediert bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Nefritt	Grad 2: (kreatininnivå > 1,5 til 3,0 x baseline eller > 1,5 til 3,0 x ULN)	Hold tilbake Tecentriq Behandlingen kan gjenopptas når hendelsen forbedres til grad 0 eller grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisolonekvivalenter per dag
	Grad 3 eller 4: (kreatininnivå > 3,0 x baseline eller > 3,0 x ULN)	Seponer Tecentriq permanent
Myositt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake Tecentriq
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer Tecentriq permanent
Perikardiale sykdommer	Grad 1 perikarditt	Hold tilbake Tecentriq ²
	Grad 2 eller over	Seponer Tecentriq permanent
Hemofagocytisk lymfohistiocytose	Mistenkt hemofagocytisk lymfohistiocytose ¹	Seponer Tecnetriq permanent
Andre immunmedierte bivirkninger	Grad 2 eller grad 3	Hold tilbake inntil bivirkninger reduseres til grad 0-1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3	Seponer Tecentriq permanent (unntatt endokrinopatii som er kontrollert med hormonsubstitusjon)
Andre bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjon
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Reduser injeksjonshastigheten eller ta pause i injeksjonen. Behandlingen kan gjenopptas når symptomene har gått over.
	Grad 3 eller 4	Seponer Tecentriq permanent

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalverdi.

Merk: Toksisitet bør graderes med gjeldende versjon av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

¹ Uavhengig av alvorlighetsgrad

² Gjennomfør en grundig vurdering av hjertet for å avgjøre etiologi og riktig håndtering

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tecentriq hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for atezolizumab intravenøst, er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering av Tecentriq nødvendig for pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Asiatiske pasienter

Det er observert økt hematologisk toksisitet hos asiatiske pasienter i IMpower150. Anbefalt startdose av paklitaksel er 175 mg/m² hver tredje uke.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, er ingen dosejustering nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Tecentriq har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ≥ 2

Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 ble ekskludert fra de kliniske studiene på TNBC, ES-SCLC, andrelinjebehandling mot UC og HCC (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Det er viktig å sjekke legemiddeletikettene for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan) administreres til pasienten, som forskrevet.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er ikke beregnet for intravenøs administrasjon og må kun gis som subkutan injeksjon.

Før administrasjon, ta Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning ut fra kjøleskapet og la den nå romtemperatur. For instruksjoner for bruk og håndtering av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning før administrasjon, se pkt. 6.6.

Administrer 15 ml Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning subkutan i låret på ca. 7 minutter. Det anbefales å bruke et subkutan infusjonssett (f.eks. med vinger/sommerfugl). IKKE administrer det gjenværende restvolumet i slangen til pasienten.

Injeksjonsstedet skal kun veksles mellom venstre og høyre lår. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra det gamle stedet og aldri i områder hvor huden er rød, har blåmerke, er øm eller hard. Under behandlingsforløpet med Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning bør andre legemidler for subkutan administrasjon fortrinnsvis injiseres på andre steder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor atezolizumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunmedierte bivirkninger

De fleste immunmedierte bivirkninger som oppstod under behandling med atezolizumab var reversible ved seponering av atezolizumab og oppstart av kortikosteroider og/eller støttebehandling.

Immunmedierte bivirkninger som påvirker mer enn et kroppssystem er observert. Immunmedierte bivirkninger forårsaket av atezolizumab kan forekomme etter den siste dosen med atezolizumab.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger bør det gjøres grundig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen bør atezolizumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring til grad ≤ 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. For pasienter hvor immunmedierte bivirkninger ikke kan kontrolleres med systemiske kortikosteroider kan det, basert på begrensede data fra kliniske studier, vurderes å administrere andre systemiske immunsuppressiva.

Atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver tilbakevendende immunmediert bivirkning av grad 3 og ved enhver immunmediert bivirkning av grad 4, med unntak av endokrinopatiser som kontrolleres med hormonsubstitusjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos pasienter med eksisterende autoimmun sykdom, tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunkontrollpunkt-inhibitor kan være økt sammenliknet med risikoen hos pasienter uten eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppbluss av den eksisterende autoimmune sykdommen hyppig, men majoriteten av disse var milde og håndterbare.

Immunmediert pneumonitt

Det er observert tilfeller av pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt og andre årsaker utenom immunmediert pneumonitt bør utelukkes.

Ved grad 2 pneumonitt, bør behandling med atezolizumab holdes tilbake og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivaler bør innledes. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivaler per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 pneumonitt.

Immunmediert hepatitt

Det er observert tilfeller av hepatitt, noen med fatalt utfall, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt.

Aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT) og bilirubin bør overvåkes før oppstart av behandling, periodisk under behandling med atezolizumab, samt som indisert ut ifra klinisk evaluering.

For pasienter med HCC bør behandling med atezolizumab holdes tilbake hvis en grad 2 hendelse (ALAT eller ASAT > 3 til $5 \times$ ULN eller blodbilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN) vedvarer i mer enn 5 til 7 dager, og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonequivaler bør innledes. Hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned.

Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3- eller grad 4-hendelser (ALAT eller ASAT $> 5,0$ x ULN eller blodbilirubin > 3 x ULN).

For pasienter med HCC bør behandling med atezolizumab holdes tilbake og behandling med prednisonequivivalenter startes hvis ALAT eller ASAT øker til > 3 x til ≤ 10 x ULN fra normalgrense ved baseline, eller > 5 x til ≤ 10 x ULN fra > 1 x ULN til ≤ 3 x ULN ved baseline, eller > 8 x til ≤ 10 x ULN fra > 3 x ULN til ≤ 5 x ULN ved baseline og vedvarer i mer enn 5 til 7 dager. Dersom hendelsen er forbedret til $\leq$ grad 1 bør kortikosteroider trappes ned over en periode ≥ 1 måned.

Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas når hendelsen er forbedret til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag. Behandlingen med atezolizumab skal seponeres permanent dersom ALAT eller ASAT øker til > 10 x ULN eller total bilirubin øker til > 3 x ULN.

Immunmediert kolitt

Det er observert tilfeller av diaré eller kolitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 eller 3 diaré (økning til ≥ 4 avføringer/dag over baseline) eller kolitt (symptomatisk). Hvis symptomene ved grad 2 diaré eller kolitt vedvarer i > 5 dager eller kommer tilbake, bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonequivivalenter innledes. Ved grad 3 diaré eller kolitt bør behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) innledes. Etter symptombedring bør behandling med 1 til 2 mg/kg/dag med prednisonequivivalenter startes opp. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 (livstruende, rask intervensjon indisert) diaré eller kolitt. Gastrointestinal perforasjon er en mulig komplikasjon assosiert med kolitt og bør tas hensyn til.

Immunmedierte endokrinopater

Det er observert hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt, hypofysitt og diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater. Tyreoideafunksjon bør overvåkes før oppstart av, og periodisk under behandling med atezolizumab. Egnet behandling av pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester ved baseline bør vurderes.

Asymptomatiske pasienter med unormale tyreoideafunksjonstester kan få atezolizumab. Ved symptomatisk hypotyreose bør atezolizumab holdes tilbake og hormonsubstitusjonsbehandling for tyreoidea innledes ved behov. Isolert hypotyreose kan kontrolleres med substitusjonsbehandling og uten kortikosteroider. Ved symptomatisk hypertyreose skal atezolizumab holdes tilbake, og et antityreoid legemiddel innledes ved behov. Når symptomene er under kontroll og tyreoideafunksjonen bedret, kan behandling med atezolizumab gjenopptas.

Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør atezolizumab holdes tilbake, og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroider trappes ned over en periode på ≥ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonequivivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig).

Ved grad 2 eller grad 3 hypofysitt bør atezolizumab holdes tilbake og behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Hormonsubstitusjon bør initieres etter behov. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1, bør kortikosteroidene trappes ned over en periode på $\geq$ 1 måned. Behandlingen kan gjenopptas hvis hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg prednisonequivivalenter per dag og pasienten er stabil på substitusjonsbehandling (hvis nødvendig). Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 hypofysitt.

Insulinbehandling bør innledes ved diabetes mellitus type 1. Atezolizumab bør holdes tilbake ved $\geq$ grad 3 hyperglykemi (fastende glukose $>$ 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l). Hvis metabolsk kontroll oppnås med insulinbehandling, kan behandlingen med atezolizumab gjenopptas.

Immunmediert meningoencefalitt

Det er observert meningoencefalitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på meningitt eller encefalitt.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av meningitt eller encefalitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1-2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter.

Immunmedierte nevropatier

Det ble observert myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan være livstruende, og facialisparese hos pasienter som fikk atezolizumab. Pasienter bør overvåkes for symptomer på motorisk og sensorisk nevropati.

Det er observert myelitt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på myelitt.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad av myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Innledning av systemiske kortikosteroider (i en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter) bør vurderes.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved facialisparese grad 1 eller 2, og behandling med systemiske kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter) bør vurderes. Behandling kan bare gjenopptas dersom hendelsen forsvinner fullstendig. Behandling med atezolizumab bør avsluttes permanent ved facialisparese grad 3 eller 4, eller hvilken som helst annen nevropati som ikke forsvinner fullstendig når atezolizumab holdes tilbake.

Behandling med atezolizumab må seponeres permanent ved myelitt grad 2, 3 eller 4.

Immunmediert pankreatitt

Det er observert pankreatitt, inkludert økt nivå av serumamylase og serumlipase, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn og symptomer som tyder på akutt pankreatitt.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved $\geq$ grad 3 økning i nivået av serumamylase eller -lipase ($>$ 2 x ULN) eller grad 2 eller 3 pankreatitt. Behandling med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag med metylprednisolon eller tilsvarende) bør innledes. Ved symptombedring bør behandlingen etterfølges med 1 til 2 mg/kg/dag prednisonequivivalenter. Behandlingen med atezolizumab kan gjenopptas når nivåene av serumamylase og -lipase bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker, eller symptomene på pankreatitt har gått over og kortikosteroider er redusert til $\leq$ 10 mg

prednisonekvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 eller enhver grad av tilbakevendende pankreatitt.

Immunmediert myokarditt

Det er observert tilfeller av myokarditt, inkludert fatale tilfeller, med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på myokarditt. Myokarditt kan også være en klinisk manifestasjon av myositt og skal håndteres deretter.

Pasienter med hjerte- eller kardiopulmonale symptomer bør vurderes for potensiell myokarditt, for å sikre igangsetting av egnede tiltak på et tidlig stadium. Ved mistanke om myokarditt bør behandling med atezolizumab avbrytes, umiddelbar oppstart av systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg kroppsvekt per dag av prednisonekvivalenter bør startes og umiddelbar kardiologisk konsultasjon med diagnostisk oppfølging i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer bør settes i gang. Når en diagnose av myokarditt er etablert, må behandling med atezolizumab seponeres permanent for grad ≥ 2 myokarditt (se pkt. 4.2).

Immunmediert nefritt

Det er observert nefritt i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for endringer i nyrefunksjon.

Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 nefritt og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab må seponeres permanent ved grad 3 eller 4 nefritt.

Immunmediert myositt

Det er observert tilfeller av myositt, inkludert fatale tilfeller, med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på myositt. Pasienter med mulig myositt bør observeres for tegn på myokarditt.

Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer på myositt, bør nøye overvåking iverksettes, og pasienten henvises til spesialist for utredning og behandling uten forsinkelser. Behandling med atezolizumab bør holdes tilbake ved grad 2 eller grad 3 myositt, og behandling med kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter) bør settes i gang. Hvis symptomene bedres til $\leq$ grad 1 myositt, bør dosen med kortikosteroider trappes ned som klinisk indisert. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg orale prednisonekvivalenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 myositt eller når kortikosteroider ikke kan reduseres til ≤ 10 mg prednisonekvivalenter per dag innen 12 uker etter at hendelsen oppstod.

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), inkludert tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er rapportert hos pasienter som fikk atezolizumab. Pasienter bør monitoreres for mistenkte alvorlige hudreaksjoner og andre årsaker bør ekskluderes. Ved mistenkte SCARs bør pasienter henvises til spesialist for videre diagnose og behandling.

Basert på alvorlighetsgrad av bivirkning bør behandling med atezolizumab tilbakeholdes ved grad 3 hudreaksjoner, og det bør settes i gang behandling med systemiske kortikosteroider med en dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisonekvivalenter. Behandling med atezolizumab kan gjenopptas dersom hendelsen bedres til $\leq$ grad 1 innen 12 uker og kortikosteroider er redusert til ≤ 10 mg

prednisonequivallenter per dag. Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 4 hudreaksjoner, og kortikosteroider bør administreres.

Behandling med atezolizumab bør tilbakeholdes ved mistenkt SJS eller TEN. Ved bekreftet SJS eller TEN bør atezolizumab seponeres permanent.

Forsiktighet bør utvises ved vurdering av bruk av atezolizumab hos pasienter som tidligere har opplevd alvorlige eller livstruende hudbivirkninger ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Immunmedierte perikardiale sykdommer

Perikardiale sykdommer, inkludert perikarditt, perikardial effusjon og hjertetemponade, noen med fatale utfall, er observert med atezolizumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på perikardiale sykdommer.

For mistenkt grad 1 perikarditt, skal behandling med atezolizumab holdes tilbake og umiddelbar diagnostisk undersøkelse av hjertet i henhold til kliniske retningslinjer igangsettes. For mistenkt grad ≥ 2 perikardial sykdom, skal behandling med atezolizumab holdes tilbake og umiddelbar behandling med systemiske kortikosteroider startes med en dosering på 1 til 2 mg/kg/dag med prednisolon eller tilsvarende. Diagnostisk undersøkelse av hjertet i henhold til kliniske retningslinjer skal også igangsettes. Når en diagnose av perikardial sykdom grad ≥ 2 er bekreftet, skal behandling med atezolizumab seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hemofagocytisk lymfohistiocytose

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med atezolizumab (se pkt. 4.8). HLH bør derfor vurderes ved atypiske eller forlengede tilfeller av cytokinfrigjøringsyndrom. Pasientene bør observeres for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistenkt HLH skal atezolizumab seponeres permanent og pasientene bør henvises til spesialist for videre diagnose og oppfølging.

Andre immunmedierte bivirkninger

Gitt virkningsmekanismen til atezolizumab kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme, inkludert ikke-infeksiøs cystitt.

Vurder alle mistenkte immunmedierte bivirkninger for å ekskludere andre årsaker. Pasienter bør monitoreres for tegn og symptomer på immunmedierte bivirkninger. Avhengig av alvorlighetsgraden av bivirkningen bør den håndteres med endringer i behandlingen og kortikosteroider som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er sett med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Injeksjonshastigheten bør reduseres eller det bør tas pause hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2. Atezolizumab bør seponeres permanent hos pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller 4. Pasienter med infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 1 eller 2 kan fortsette å få atezolizumab under nøye overvåkning. Premedisinering med antipyretikum og antihistaminer kan vurderes.

Sykdomsspesifikke forsiktighetsregler

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin ved metastatisk ikke-plateepitel NSCLC

Leger bør vurdere den kombinerte risikoen ved behandlingsregimet med de fire legemidlene atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin nøye før oppstart av behandling (se pkt. 4.8).

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel ved metastatisk TNBC

Nøytropeni og perifer nevropati som oppstår under behandling med atezolizumab og nab-paklitaksel kan være reversible ved avbrutt nab-paklitakselbehandling. Behandlende leger bør konsultere preparatomtalen (SmPC) til nab-paklitaksel for spesifikke forsiktighetsregler og kontraindikasjoner for dette legemidlet.

Bruk av atezolizumab ved UC hos tidligere ubehandlede pasienter hvor cisplatin anses som uegnet

Generelt var baseline- og prognostiske sykdomskarakteristika hos studiepopulasjonen i IMvigor210 kohort 1 tilsvarende for pasienter i klinisk setting som ville anses som uegnede for cisplatin, men egnede for kombinasjonsbehandling med karboplatinbasert kjemoterapi. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for undergruppen av pasienter hvor enhver kjemoterapi er uegnet, og atezolizumab bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene, etter nøye evaluering av potensiell nytte og risiko på individuell basis.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin

Pasienter med NSCLC som hadde klar tumorinfiltrasjon inn i de store årene i thorax eller klar kavitasjon av pulmonære lesjoner, sett ved avbildning, ble ekskludert fra den pivotale kliniske studien IMpower150 etter at det ble observert flere tilfeller av fatal pulmonær blødning. Dette er en kjent risikofaktor ved behandling med bevacizumab.

I mangel av data bør atezolizumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene, etter nøye evaluering av nytte/risiko-balansen for pasienten.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin hos EGFR+ pasienter med NSCLC som tidligere har hatt sykdomsprogresjon med erlotinib+bevacizumab

I den kliniske studien IMpower150, foreligger det ikke data på effekten av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin i EGFR+ pasienter som tidligere har hatt sykdomsprogresjon med erlotinib+bevacizumab.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab ved HCC

Det er begrensede data for pasienter med HCC med Child-Pugh B leversykdom behandlet med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab og det er foreløpig ingen data tilgjengelig for pasienter med HCC pasienter med Child-Pugh C leversykdom.

Pasienter behandlet med bevacizumab har økt risiko for blødning og det er rapportert om tilfeller av alvorlig gastrointestinal blødning, inkludert dødelige hendelser, hos pasienter med HCC behandlet med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab. Hos pasienter med HCC bør screening for og påfølgende behandling av øsofagusvarier utføres i henhold til klinisk praksis før behandling med kombinasjonen atezolizumab og bevacizumab startes. Bevacizumab bør seponeres permanent hos pasienter som opplever blødning av grad 3 eller 4 med kombinasjonsbehandlingen. Se preparatomtalen til bevacizumab.

Diabetes mellitus kan forekomme under behandling med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab. Leger bør overvåke blodsukkernivået før behandling og jevnlig under behandling med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab som klinisk anbefalt.

Bruk av atezolizumab som monoterapi til førstelinjehandling av metastatisk NSCLC

Forsinket effekt av atezolizumab før oppstart av førstelinjehandling som monoterapi bør tas hensyn til hos pasienter med NSCLC. For atezolizumab ble observert høyere dødelighet innen 2,5 måned etter randomisering sammenlignet med kjemoterapi. Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidligere dødelighet ble identifisert (se pkt. 5.1).

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, ECOG PS ≥ 2 (unntatt pasienter med avansert NSCLC som er uegnet for platinabasert behandling), hiv, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon (for ikke-HCC pasienter), betydelig kardiovaskulær sykdom og pasienter med hematologiske avvik og inadekvat organfunksjon. Pasienter som hadde fått en levende, svekket vaksine innen 28 dager før inklusjon, systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsupprimerende legemidler innen 2 uker før inklusjon i studien. Pasienter som fikk behandling med antibiotika oralt eller intravenøst 2 uker innen oppstart av studiebehandling var ekskluderte fra studien.

Pasientkort

Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med Tecentriq med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet og gis beskjed om å ha kortet med seg til enhver tid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført med atezolizumab. Ettersom atezolizumab fjernes fra sirkulasjonen via katabolisme forventes ingen metabolske interaksjoner mellom legemidler.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva bør unngås før oppstart med atezolizumab. Dette fordi de potensielt kan interferere med den farmakodynamiske aktiviteten og effekten til atezolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes til å behandle immunmedierte bivirkninger etter oppstart med atezolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under og i 5 måneder etter avsluttet behandling med atezolizumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av atezolizumab hos gravide kvinner. Ingen studier på utvikling og reproduksjon ble utført med atezolizumab. Studier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien i murine dyremodeller kan føre til immunmediert frastøtning av fosteret, og føre til fosterdød (se pkt. 5.3). Disse resultatene indikerer en potensiell risiko, basert på virkningsmekanismen, for at administrering av atezolizumab under graviditet kan skade fosteret, inkludert økt frekvens av abort eller dødfødsel.

Humant immunglobulin G1 (IgG1) er kjent for å krysse placentabarrieren. Ettersom atezolizumab er et IgG1, kan det potensielt overføres fra moren til fosteret.

Atezolizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med atezolizumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om atezolizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Atezolizumab er et monoklonalt antistoff og forventes å være til stede i den første melken, og deretter i små mengder. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Tecentriq skal avsluttes.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelige angående den mulige effekten av atezolizumab på fertilitet. Det er ikke utført noen studier på reproduksjons- og utviklingstoksisitet med atezolizumab. Basert på en 26-ukers gjentatt-dose toksisitetsstudie, påvirket atezolizumab menstruasjonssyklus ved en estimert AUC omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får den anbefalte dosen. Denne effekten var reversibel (se pkt. 5.3). Det var ingen påvirkning på reproduksjonsorganene hos hanner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever fatigue skal frarådes å kjøre bil og bruke maskiner inntil symptomene avtar (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av atezolizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 5 039 pasienter med ulike tumortyper hvor atezolizumab ble administrert intravenøst og 247 pasienter med NSCLC hvor atezolizumab ble administrert subkutant. De vanligste bivirkningene (> 10 %) var fatigue (29,3 %), nedsatt appetitt (20,1 %), utslett (19,7 %), kvalme (18,8 %), hoste (18,2 %), diaré (18,1 %), pyreksi (17,9 %), dyspné (16,6 %), artralgi (16,2 %), kløe (13,3 %), asteni (13 %), ryggsmarter (12,2 %), oppkast (11,7 %), urinveisinfeksjon (11 %) og hodepine (10,2 %).

Sikkerheten av intravenøst atezolizumab gitt i kombinasjon med andre legemidler, har blitt evaluert hos 4 535 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var anemi (36,8 %), nøytropeni (36,6 %), kvalme (35,5 %), fatigue (33,1 %), alopeci (28,1 %), utslett (27,8 %), diaré (27,6 %), trombocytopeni (27,1 %), forstoppelse (25,8 %), nedsatt appetitt (24,7 %) og perifer nevropati (24,4 %).

Sikkerhetsprofilen til Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning var totalt sett tilsvarende som den kjente sikkerhetsprofilen til den intravenøse formuleringen, med en ytterligere bivirkning; reaksjon på injeksjonsstedet (4,5 % i den subkutane Tecentriq-armen mot 0 % i den intravenøse atezolizumab-armen).

Bruk av atezolizumab i adjuvant behandling av NSCLC

Sikkerhetsprofilen til atezolizumab ved adjuvant behandling av pasientpopulasjonen for ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (IMpower010) var generelt konsistent med den samlede sikkerhetsprofilen for monoterapi i avansert behandling. Forekomsten av immunmedierte bivirkninger av atezolizumab i IMpower010 var likevel 51,7 % sammenlignet med 38,4 % i den samlede monoterapi-populasjonen med avansert sykdom. Ingen nye immunmedierte bivirkninger ble identifisert ved adjuvant behandling.

Bruk av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin

I en førstelinje NSCLC klinisk studie (IMpower150), ble det observert generelt høyere forekomst av bivirkninger ved behandling med de fire legemidlene atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin sammenlignet med atezolizumab, paklitaksel og karboplatin, inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 (63,6 % sammenlignet med 57,5 %), grad 5 (6,1 % sammenlignet med 2,5 %), bivirkninger av spesiell interesse for atezolizumab (52,4 % sammenlignet med 48 %) og i tillegg også bivirkninger som førte til seponering av studielegemiddel (33,8 % sammenlignet med 13,3 %). Kvalme, diare, stomatitt, fatigue, pyreksi, mukosal inflammasjon, nedsatt appetitt, vektnedgang, hypertensjon og proteinuri ble rapportert oftere (≥ 5 % forskjell) hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin. Andre klinisk signifikante bivirkninger som ble rapportert oftere med atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin var neseblødning, hemoptyse, cerebrovaskulære hendelser, inkludert fatale hendelser.

Ytterligere detaljer vedrørende alvorlige bivirkninger finnes under pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er listet opp etter MedDRAs organklasser (SOC) og frekvenskategorier, i tabell 3 for atezolizumab (intravenøs og subkutan) gitt som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling. Bivirkninger som er kjente ved behandling med atezolizumab eller kjemoterapi som blir gitt alene, kan oppstå ved behandling med disse medikamentene i kombinasjon, selv om disse ikke ble rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling. Følgende frekvenskategorier er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert med synkende alvorlighet.

Tabell 3: Oppsummering av bivirkninger som forekommer hos pasienter behandlet med atezolizumab

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	urinveisinfeksjon ^a	lungeinfeksjon ^b
Vanlige		sepsis ^{aj}
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige		anemi, trombocytopeni ^d , nøytropeni ^e , leukopeni ^f
Vanlige	trombocytopeni ^d	lymfopeni ^g
Sjeldne	hemofagocytisk lymfohistiocytose	hemofagocytisk lymfohistiocytose
Forstyrrelser i immunsystemet		
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon ^h	infusjonsrelatert reaksjon ^h
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige		hypotyreose ⁱ
Vanlige	hypotyreose ⁱ hypertyreose ^j	hypertyreose ^j
Mindre vanlige	diabetes mellitus ^k , binyrebarksvikt ^l , hypofysitt ^m	hypofysitt ^m

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	nedsatt appetitt	nedsatt appetitt
Vanlige	hypokalemi ^{ae} , hyponatremi ^{af} , hyperglykemi	hypokalemi ^{ae} , hyponatremi ^{af} , hypomagnesemi ⁿ
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	hodepine	perifer nevropati ^o , hodepine
Vanlige		synkope, svimmelhet,
Mindre vanlige	Guillain-Barrés syndrom ^p , meningoencefalitt ^q	
Sjeldne	myastenisk syndrom ^r , facialisparese, myelitt	facialisparese
Øyesykdommer		
Sjeldne	uveitt	
Hjertesykdommer		
Vanlige	perikardiale sykdommer ^{ao}	
Mindre vanlige		perikardiale sykdommer ^{ao}
Sjeldne	myokarditt ^s	
Karsykdommer		
Svært vanlige		hypertensjon ^{ai}
Vanlige	hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	dyspné, hoste	dyspné, hoste, nasofaryngitt ^{am}
Vanlige	pneumonitt ^t , hypoksi ^{ag} , nasofaryngitt ^{am}	dysfoni
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	kvalme, oppkast, diaré ^u	kvalme, oppkast, diaré ^u , forstoppelse
Vanlige	kolitt ^v , magesmerter, dysfagi, orofaryngeal smerte ^w , munntørrehet	stomatitt, smaksforstyrrelser
Mindre vanlige	pankreatitt ^x	
Sjeldne	cøliaki	cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier		
Vanlige	økt ASAT, økt ALAT, hepatitt ^y	økt ASAT, økt ALAT
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	utslett ^z , kløe	utslett ^z , kløe, alopesi ^{ah}
Vanlige	tørr hud ^{aq}	
Mindre vanlige	alvorlige kutane bivirkninger ^{ak} , psoriasis ^{an}	alvorlige kutane bivirkninger ^{ak} , psoriasis ^{an}

Atezolizumab som monoterapi		Atezolizumab i kombinasjonsbehandling
Sjeldne	pemfigoid	pemfigoid
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	artralgi, ryggsmarter	artralgi, muskel- og skjelettsmerter ^{aa} , ryggsmarter
Vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^{aa}	
Mindre vanlige	myositt ^{ab}	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige	økt blodkreatinin ^c	proteinuri ^{ac} , økt blodkreatinin ^c
Mindre vanlige	nefritt ^{ad}	
Ikke kjent	ikke-infeksiøs cystitt ^{al}	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	pyreksi, fatigue, asteni	pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem
Vanlige	influenzalignende sykdom, frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet ^{ap}	
Undersøkelser		
Vanlige		økt alkalisk fosfatase i blod
Mindre vanlige	økt kreatinfosfokinase i blodet	

^a Inkluderer rapporter om urinveisinfeksjon, cystitt, pyelonefritt, urinveisinfeksjon med *escherichia*, bakteriell urinveisinfeksjon, nyreinfeksjon, akutt pyelonefritt, kronisk polyonefritt, pyelitt, nyreabscess, streptokokkinfeksjon i urinveiene, uretritt, fungal urinveisinfeksjon, urinveisinfeksjon med *pseudomona*.

^b Inkluderer rapporter om pneumoni, bronkitt, betennelse i nedre luftveier, infeksiøs pleuraeffusjon, trakeobronkitt, atypisk pneumoni, lungeabscess, infeksiøs forverring av kronisk obstruktiv luftveissykdom, paracancerøs pneumoni, pyopneumotoraks, pleural infeksjon, postproseduell lungebetennelse.

^c Inkluderer rapporter om økt blodkreatinin, hyperkreatinemi.

^d Inkluderer rapporter om trombocytopeni, redusert blodplatetall.

^e Inkluderer rapporter om nøytropeni, redusert nøytrofittall, febril nøytropeni, nøytrophen sepsis, granulocytopeni.

^f Inkluderer rapporter om nedsatt antall hvite blodceller, leukopeni.

^g Inkluderer rapporter om lymfopeni, nedsatt lymfocytall.

^h Inkluderer rapporter om infusjonsrelatert reaksjon, cytokin-frigjøringssyndrom, overfølsomhet, anafylaksi.

ⁱ Inkluderer rapporter om anti-tyreoid antistoff positiv, autoimmun hypotyreose, autoimmun tyreoiditt, nedsatt tyreoidastimulerende hormon i blod, økt tyreoidastimulerende hormon i blod, eutyroid sick syndrome, struma, hypotyreose, immunmediert hypotyreose, immunmediert tyreoiditt, myksødem, primær hypotyreose, tyreoidesykdom, nedsatt tyreoidhormon, unormal tyreoidfunksjonstest, tyreoiditt, akutt tyreoiditt, nedsatt tyroksin, nedsatt fritt tyroksin, økt fritt tyroksin, økt tyroksin, nedsatt trijodtyronin, økt trijodtyronin, unormalt fritt trijodtyronin, nedsatt fritt trijodtyronin, økt fritt trijodtyronin, asymptomatisk tyreoiditt.

^j Inkluderer rapporter om hypertyreose, Basedows sykdom, endokrin oftalmopati, eksoftalmus.

^k Inkluderer rapporter om diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetisk ketoacidose, ketoacidose.

^l Inkluderer rapporter om binyrebarksvikt, nedsatt blodkortikotropin, glukokortikoidmangel, primær binyrebarksvikt, sekundær binyrebarksvikt.

^m Inkluderer rapporter om hypofysitt, hypopituitarisme, sekundær binyrebarksvikt, forstyrrelser i temperaturreguleringen.

ⁿ Inkluderer rapporter om hypomagnesemi, nedsatt blodmagnesium.

^o Inkluderer rapporter om perifer nevropati, autoimmun nevropati, perifer sensorisk nevropati, polynevropati, herpes zoster, perifer motorisk nevropati, nevralgisk amyotrofi, perifer sensorimotor nevropati, toksisk

nevropati, aksonal nevropati, lumbosakral plexusopati, nevropatisk artropati, perifer nerveinfeksjon, nevritt, immunmediert nevropati.

^p Inkluderer rapporter om Guillain-Barrés syndrom, ascenderende slapp lammelse, demyeliniserende polynevropati.

^q Inkluderer rapporter om encefalitt, encefalitt autoimmun, meningitt, aseptisk meningitt, lysømfintlighet.

^r Inkluderer rapporter om myasthenia gravis.

^s Inkluderer rapporter om myokarditt, autoimmun myokarditt, og immunmediert myokarditt.

^t Inkluderer rapporter om pneumonitt, lungeinfiltrasjon, bronkiolitt, immunmediert lungesykdom, immunmediert pneumonitt, interstitiell lungesykdom, alveolitt, opasitet i lungevev, lungefibrose, pulmonal toksisitet, strålepneumonitt.

^u Inkluderer rapporter om diaré, plutselig avføringstrang (urgency), hyppig avføring, gastrointestinal hypermobilitet.

^v Inkluderer rapporter om kolitt, autoimmun kolitt, iskemisk kolitt, mikroskopisk kolitt, ulcerøs kolitt, avledningskolitt, eosinofil kolitt, immunmediert enterokolitt.

^w Inkluderer rapporter om orofaryngeal smerte, orofaryngealt ubehag, irritasjon i hals.

^x Inkluderer rapporter om autoimmun pankreatitt, pankreatitt, akutt pankreatitt, økt lipase, økt amylase.

^y Inkluderer rapporter om ascites, autoimmun hepatitt, hepatisk cytolyse, hepatitt, akutt hepatitt, toksisk hepatitt, levertoksisitet, immunmediert hepatitt, leversykdom, legemiddelindusert leverskade, leversvikt, leversteatose, leverlesjon, leverskade, variceblødning i øsofagus, øsofagusvaricer, spontan bakteriell peritonitt.

^z Inkluderer rapporter om akne, blemmer, dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, legemiddelutløst utslett, eksem, infisert eksem, erytem, øyelokkserytem, utslett på øyelokk, fiksert erupsjon, hårkjertelbetennelse, byller, hånddermatitt, immunmediert dermatitt, blemmer på leppene, blodblemmer i munn, hånd-fot-syndrom, pemfigoid, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, papuloskvamøst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, skrotal dermatitt, seboreisk dermatitt, hudavskalling, hudtoksisitet, hudsår, utslett på stedet for vaskulær tilgang.

^{aa} Inkluderer rapporter om muskel- og skjelettsmerter, myalgi, skjelettsmerter.

^{ab} Inkluderer rapporter om myositt, rabdomyolyse, polymyalgia revmatica, dermatomyositt, muskelabscess, myoglobulinuri, myopati, polymyositt.

^{ac} Inkluderer rapporter om proteinuri, proteiner i urinen, hemoglobinuri, unormal urin, nefrotisk syndrom, albuminuri.

^{ad} Inkluderer rapport om nefritt, autoimmun nefritt, Henoch-Schönleins purpura-nefritt, paraneoplastisk glomerulusnefritt, tubulointerstitiell nefritt.

^{ae} Inkluderer rapport om hypokalemi, nedsatt blodkalium.

^{af} Inkluderer rapport om hyponatremi, nedsatt blodnatrium.

^{ag} Inkluderer rapport om hypoksi, nedsatt oksygenmetning, nedsatt pO₂.

^{ah} Inkluderer rapport om alopesi, madarose, alopecia areata, total alopesi, hypotrikose.

^{ai} Inkluderer rapporter om hypertensjon, økt blodtrykk, hypertensiv krise, økt systolisk blodtrykk, diastolisk hypertensjon, utilstrekkelig kontrollert blodtrykk, hypertensiv retinopati, hypersensitiv nefropati, essensiell hypertensjon, ortostatisk hypertensjon.

^{aj} Inkluderer rapporter om sepsis, septisk sjokk, urosepsis, nøytropen sepsis, lungesepsis, bakteriell sepsis, klebsiella sepsis, abdominal sepsis, candida sepsis, escherichia sepsis, pseudomonal sepsis, stafylokokk sepsis.

^{ak} Inkluderer rapporter om bulløs dermatitt, eksfoliativt utslett, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, generell eksfoliativ dermatitt, toksisk huderupsjon, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelutløst reaksjon med eosinofile og systemiske symptomer, toksisk epidermal nekrolyse, kutan vaskulitt.

^{al} Inkluderer rapporter om ikke-infeksiøs cystitt og immun-mediert cystitt.

^{am} Inkluderer rapporter om nasofaryngitt, nesetetthet og rhinoré.

^{an} Inkluderer rapporter om psoriasis, psoriasisform dermatitt.

^{ao} Inkluderer rapporter om perikarditt, perikardial effusjon, hjertetemponade og konstriktiv perikarditt.

^{ap} Rapportert i en studie utenfor det samlede datasettet (relatert til subkutan administrasjon). Frekvensen er basert på eksponering for Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning i IMscin001 og IMscin002 og inkluderer rapporter om reaksjoner på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet og utslett på injeksjonsstedet.

^{aq} Inkluderer rapporter om tørr hud, xerose.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende data beskriver informasjon om viktige bivirkninger for atezolizumab som monoterapi i kliniske studier (se pkt. 5.1). Detaljer for viktige bivirkninger for atezolizumab gitt i kombinasjon er presentert dersom det ble sett klinisk relevante forskjeller sammenlignet med atezolizumab som monoterapi. Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunmediert pneumonitt

Forekomsten av pneumonitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 3,0 % (151/5 039). Tre av disse pasientene opplevde fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 3,7 måneder (varierte fra 3 dager til 29,8 måneder). Median varighet var 1,7 måneder (varierte fra 0 dager til 27,8+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Pneumonitt medførte seponering av atezolizumab hos 41 pasienter (0,8 %). Pneumonitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 1,8 % (92/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert hepatitt

Forekomsten av hepatitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 1,7 % (88/5 039). Tre av disse 88 pasientene opplevde fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 1,4 måneder (varierte fra 0 dager til 26,3 måneder). Median varighet var 1 måned (varierte fra 0 dager til 52,1+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Hepatitt førte til seponering av atezolizumab hos 46 pasienter (0,9 %). Hepatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 2,6 % (130/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert kolitt

Forekomsten av kolitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 1,2 % (62/5 039). Median tid til utbrudd var 4,5 måneder (varierte fra 15 dager til 36,4 måneder). Median varighet var 1,4 måneder (varierte fra 3 dager til 50,2+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Kolitt medførte seponering av atezolizumab hos 24 pasienter (0,5 %). Kolitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,6 % (30/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmedierte endokrinopati

Tyreoidesykdommer

Forekomsten av hypotyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 8,5 % (427/5 039). Median tid til utbrudd var 4,2 måneder (varierte fra 0 dager til 38,5 måneder). Forekomsten av hypotyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi i adjuvant behandling av NSCLC var 17,4 % (86/495). Median tid til utbrudd var 4,0 måneder (varierte fra 22 dager til 11,8 måneder).

Forekomsten av hypertyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 2,4 % (121/5 039). Median tid til utbrudd var 2,7 måneder (varierte fra 0 dager til 24,3 måneder). Forekomsten av hypertyreose hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi i adjuvant behandling av NSCLC var 6,5 % (32/495). Median tid til utbrudd var 2,8 måneder (varierte fra 1 dag til 9,9 måneder).

Binyrebarksvikt

Forekomsten av binyrebarksvikt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,5 % (25/5 039). Median tid til utbrudd var 6,2 måneder (varierte fra 3 dager til 21,4 måneder). Binyrebarksvikt medførte seponering av atezolizumab hos 5 pasienter (0,1 %). Binyrebarksvikt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,4 % (20/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Hypofysitt

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,2 % (9/5 039). Median tid til utbrudd var 5,3 måneder (varierte fra 21 dager til 13,7 måneder). Seks pasienter (0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider og behandlingen med atezolizumab ble seponert hos 1 pasient (< 0,1 %).

Hypofysitt forekom hos 1,4 % (15/1 093) av pasientene som fikk atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel etterfulgt av atezolizumab, dosettett doksorubicin eller epirubicin og syklofosamid. Median tid til debut var 3,8 måneder (varierte fra 2,4 til 10,7 måneder). Elleve pasienter (1,0 %) hadde behov for å bruke kortikosteroider. Behandling med atezolizumab ble avbrutt hos 7 (0,6 %) pasienter.

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab sammen med bevacizumab, paklitaksel og karboplatin, var 0,8 % (3/393). Median tid til utbrudd var 7,7 måneder (varierte fra 5 til 8,8 måneder). To pasienter måtte behandles med kortikosteroider.

Forekomsten av hypofysitt hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin var 0,4 % (2/473). Median tid til utbrudd var 5,2 måneder (varierte fra 5,1 til 5,3 måneder). Begge pasientene måtte behandles med kortikosteroider.

Diabetes mellitus

Forekomsten av diabetes mellitus hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,6 % (30/5 039). Median tid til utbrudd var 5,5 måneder (varierte fra 3 dager til 29,0 måneder). Diabetes mellitus medførte seponering av atezolizumab hos < 0,1 % (3/5 039) pasienter. Fire (< 0,1 %) pasienter måtte behandles med kortikosteroider.

Forekomsten av diabetes mellitus hos pasienter med HCC som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab var 2,0 % (10/493). Median tid til utbrudd var 4,4 måneder (varierte fra 1,2 til 8,3 måneder). Hendelsene av diabetes mellitus førte ikke til seponering av atezolizumab.

Immunmediert meningoencefalitt

Forekomsten av meningoencefalitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,4 % (22/5 039). Median tid til utbrudd var 15 dager (varierte fra 0 dager til 12,5 måneder). Median varighet var 24 dager (varierte fra 6 dager til 14,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi).

Meningoencefalitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,2 % (12/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab. Alle de åtte (0,2 %) pasientene seponerte atezolizumab.

Immunmedierte nevropatier

Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polyneuropati

Forekomsten av Guillain-Barrés syndrom og demyeliniserende polyneuropati, hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,1 % (6/5 039). Median tid til utbrudd var 4,1 måneder (varierte fra 18 dager til 8,1 måneder). Median varighet var 8 måneder (varierte fra 18 dager til 24,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Guillain-Barrés syndrom førte til seponering av atezolizumab hos 1 pasient (< 0,1 %). Guillain-Barrés syndrom som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos < 0,1 % (3/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert facialisparese

Forekomsten av facialisparese hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (1/5 039). Tid til utbrudd var 29 dager. Varigheten var 1,1 måneder. Hendelsen krevde ikke bruk av kortikosteroider og førte ikke til seponering av atezolizumab.

Immunmediert myelitt

Forekomst av myelitt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (1/5 039). Tid til utbrudd var 3 dager. Hendelsen krevde bruk av kortikosteroider, men førte ikke til seponering av atezolizumab.

Myastenisk syndrom

Forekomsten av myasthenia gravis hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (2/5 039) (inkludert 1 fatalt tilfelle). Median tid til utbrudd var 2,6 måneder (varierte fra 1,2 måneder til 4 måneder).

Immunmediert pankreatitt

Forekomsten av pankreatitt, inkludert økt amylase og økt lipase, hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,8 % (40/5 039). Median tid til utbrudd var 5 måneder (varierte fra 0 dager til 24,8 måneder). Median varighet var 24 dager (varierte fra 3 dager til 40,4+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Pankreatitt medførte seponering av atezolizumab hos 3 pasienter (< 0,1 %). Pankreatitt som måtte behandles med kortikosteroider forekom hos 0,2 % (8/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmediert myokarditt

Forekomsten av myokarditt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var < 0,1 % (5/5 039). Av de 5 pasientene opplevde en fatal hendelse i adjuvant behandling av NSCLC. Median tid til utbrudd var 3,7 måneder (varierte fra 1,5 til 4,9 måneder). Median varighet var 14 dager (varierte fra 12 dager til 2,8 måneder). Myokarditt medførte seponering av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) pasienter. Tre pasienter (< 0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmediert nefritt

Forekomsten av nefritt hos pasienter som fikk atezolizumab var 0,2 % (11/5 039). Median tid til utbrudd var 5,1 måneder (varierte fra 3 dager til 17,5 måneder). Nefritt medførte seponering av atezolizumab hos 5 pasienter (≤ 0,1 %). Fem pasienter (0,1 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmediert myositt

Forekomsten av myositt hos pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi var 0,6 % (32/5 039). Median tid til utbrudd var 3,5 måneder (varierte fra 12 dager til 11,5 måneder). Median varighet var 3,2 måneder (varierte fra 9 dager til 51,1+ måneder, + betegner en sensurert verdi). Myositt førte til seponering av atezolizumab hos 6 pasienter (0,1 %). Ti pasienter (0,2 %) måtte behandles med kortikosteroider.

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger

Immunmedierte alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) oppstod hos 0,6 % (30/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab. En av de 30 pasientene opplevde en fatal hendelse. Median tid til utbrudd var 4,8 måneder (varierte fra 3 dager til 15,5 måneder). Median varighet var 2,4 måneder (varierte fra 1 dag til 37,5+ måneder, + betegner en sensurert verdi). SCARs førte til seponering av atezolizumab hos 3 pasienter (< 0,1 %). SCARs som krevde behandling med systemiske kortikosteroider oppstod hos 0,2 % (9/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi.

Immunmedierte perikardiale sykdommer

Perikardiale sykdommer oppstod hos 1 % (49/5 039) av pasientene som fikk atezolizumab som monoterapi. Median tid til utbrudd var 1,4 måneder (varierte fra 6 dager til 17,5 måneder). Median varighet var 2,5 måneder (varierte fra 0 til 51,5+ måneder; + betegner en sensurert verdi). Perikardiale sykdommer førte til seponering av Tecentriq hos 3 (< 0,1 %) av pasientene. Perikardiale sykdommer som krevde behandling med kortikosteroider oppstod hos 0,2 % (7/5 039) av pasientene.

Klasseeffekter av immunsjekkpunkthemmere

Tilfeller av følgende bivirkning(er) har vært rapportert under behandling med andre immunsjekkpunkthemmere, som også kan oppstå under behandling med atezolizumab: eksokrin pankreasinsuffisiens.

Immunogenisitet

Subkutan formulering

I IMscin001 var forekomsten av behandlingsrelaterte anti-atezolizumab-antistoffer hos pasienter behandlet med subkutan og intravenøs Tecentriq sammenlignbar (henholdsvis 19,5 % [43/221] og 13,9 % [15/108]), etter en median på 2,8 måneder med behandling. Forekomsten av behandlingsrelaterte anti-rHuPH20-antistoffer hos pasienter behandlet med subkutan Tecentriq var 5,4 % (12/224). Den kliniske relevansen for utviklingen av anti-rHuPH20-antistoffer etter behandling med Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er ukjent.

Intravenøs formulering

Under flere fase II- og III-studier utviklet 13,1 % til 54,1 % av pasientene behandlingsrelaterte antilegemiddel-antistoffer (ADA). Pasienter som utviklet behandlingsrelaterte ADA hadde som regel dårligere helse og sykdomskaraktetika ved baseline. Denne ubalansen i helse og sykdomskaraktetika ved baseline kan påvirke analysetolkningen av PK, effekt og sikkerhet. Eksplanatoriske analyser for å justere for ubalanse i helse og sykdomskaraktetika ved baseline ble gjort for å vurdere påvirkningen av ADA på effekt. Disse analysene ekskluderte ikke mulig svekkelse av effekt og nytteverdi hos pasienter som utviklet ADA sammenlignet med pasienter som ikke utviklet ADA. Median varighet til utvikling av ADA varierte fra 3 uker til 5 uker.

På tvers av et samlet datasett for pasienter behandlet med atezolizumab som monoterapi (N = 3460) og med kombinasjonsbehandling (N = 2 285), har følgende forekomst av bivirkninger (AEs) blitt observert for ADA-positiv populasjon sammenlignet med ADA-negativ populasjon, respektivt: grad 3-4 AEs 46,2 % vs. 39,4 %, alvorlige bivirkninger (SAEs) 39,6 % vs. 33,3 %, AEs som fører til seponering av behandling 8,5 % vs. 7,8 % (ved monoterapi); grad 3-4 AEs 63,9 % vs. 60,9 %, SAEs 43,9 % vs. 35,6 %, AEs som fører til seponering av behandling 22,8 % vs. 18,4 % (ved kombinasjonsbehandling). Det kan imidlertid ikke trekkes noen endelige konklusjoner mht. bivirkningsmønstre på bakgrunn av de tilgjengelige dataene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av atezolizumab hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i en klinisk studie med 69 pediatriske pasienter (< 18 år). Sikkerhetsprofilen var tilsvarende som hos voksne.

Eldre

Totalt sett ble ingen forskjeller i sikkerhet observert mellom pasienter < 65, 65-74 og 75-84 år som fikk atezolizumab monoterapi. Dataene for pasienter ≥ 85 år er for begrensede til å trekke meningsfulle konklusjoner om denne populasjonen.

I studien IMpower150 var alder ≥ 65 år forbundet med økt risiko for å utvikle bivirkninger hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, karboplatin og paklitaksel. I studiene IMpower150, IMpower133 og IMpower110 var data for pasienter ≥ 75 år for begrensede til å trekke konklusjoner. I IPSOS-studien med 1L NSCLC-pasienter uegnet for platina-behandling, var det totalt sett ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen for 1L atezolizumab monoterapi mellom pasientaldersubgruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke informasjon om overdosering med atezolizumab.

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein 1/celledødligand 1) hemmere, ATC-kode: L01FF05.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning inneholder virkestoffet atezolizumab som gir den terapeutiske effekten av dette legemidlet, og rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), et enzym som brukes til å øke fordelingen og absorpsjonen av substansene i samme formulering når det administreres subkutant.

Virkningsmekanisme

Programmert celledød ligand-1 (PD-L1) kan uttrykkes på tumorceller og/eller tumorinfiltrerende immunceller og slik bidra til å hemme antitumor immunresponsen i tumorens mikromiljø. Når PD-L1 bindes til PD-1- og B7.1-reseptorene som befinner seg på T-celler og antigenpresenterende celler, undertrykkes cytotoksisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab berører ikke PD-L2/PD-1-interaksjonen, og lar PD-L2/PD-1-medierte inhibitoriske signaler vedvare.

Klinisk effekt og sikkerhet

Urotelialt karsinom

Intravenøs formulering

IMvigor211 (GO29294): En randomisert studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, internasjonal, multisenter, randomisert fase III-studie, IMvigor211, ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (utprøvers valg av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som hadde sykdomsprogresjon under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter som tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon eller fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker

før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 9. uke de første 54 ukene og deretter hver 12. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller (IC) og resultatene ble brukt til å definere undergruppene av PD-L1-ekspresjon for analysene beskrevet nedenfor.

Totalt 931 pasienter ble inkludert. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller kjemoterapi. Randomiseringen ble stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), PD-L1-ekspresjonsstatus i IC ($< 5\%$ versus $\geq 5\%$), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei). Prognostiske risikofaktorer inkluderte tid fra tidligere kjemoterapi på < 3 måneder, ECOG funksjonsstatus > 0 og hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab ble gitt i en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon av atezolizumab var tillatt. Pasientene ble behandlet til tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Vinflunin ble gitt 320 mg/m^2 ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Paklitaksel ble gitt 175 mg/m^2 ved intravenøs infusjon over 3 timer på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Docetaksel ble gitt 75 mg/m^2 ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For alle behandlede pasienter var median behandlingsvarighet 2,8 måneder for atezolizumab-armen, 2,1 måneder for vinflunin- og paklitaksel-armene og 1,6 måneder for docetaksel-armen.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline for den primære analysepopulasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 67 år (varierte fra 31 til 88) og 77,1 % av pasientene var menn. De fleste pasientene var hvite (72,1 %), 53,9 % av pasientene i kjemoterapiarmen fikk vinflunin, 71,4 % av pasientene hadde minst én dårlig prognostisk risikofaktor og 28,8 % hadde levermetastaser ved baseline. ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Primærtumor var i blæren for 71,1 % av pasientene. 25,4 % av pasientene hadde UC i øvre del av urinveiene. 24,2 % av pasientene fikk kun tidligere platinaholdig adjuvant eller neoadjuvant terapi og progredierte innen 12 måneder.

Det primære effektendepunktet for IMvigor211 er total overlevelse (OS). Sekundære effektendepunkter evaluert etter utprøvervurdert Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 er objektiv responsrate (ORR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons (DOR). Sammenligninger med henblikk på OS mellom behandlingsarmen og kontrollarmen innen populasjonene IC2/3, IC1/2/3 og ITT («intention-to-treat», dvs. uselekterte pasienter) ble testet ved å bruke en hierarkisk fast-sekvensprosedyre basert på en stratifisert log-rank test med et tosidet nivå på 5 % som følger: trinn 1) IC2/3-populasjonen, trinn 2) IC1/2/3-populasjonen, trinn 3) populasjonen med uselekterte pasienter. OS-resultater for hvert av trinn 2 og 3 kunne formelt testes for statistisk signifikans kun dersom resultatet i det foregående trinnet var statistisk signifikant.

Median oppfølging av overlevelse er 17 måneder. Primæranalysen av IMvigor211-studien nådde ikke det primære endepunktet OS. Atezolizumab utviste ikke noen statistisk signifikant overlevelseshfordel sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter med tidligere behandlet lokalavansert eller metastatisk UC. I henhold til den prespesifiserte hierarkiske testrekkefølgen ble IC2/3-populasjonen testet først, med en OS hasard-ratio (HR) på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21, median OS på 11,1 vs. 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kjemoterapi). Den stratifiserte log-rank p-verdien var 0,41 og resultatene er dermed ikke ansett som statistisk signifikante i denne populasjonen. Som følge av dette kunne ingen formelle tester på statistisk signifikans utføres for OS i IC1/2/3-populasjonen eller populasjonen med uselekterte pasienter, og resultatene fra disse analysene blir å anse som utforskende. Nøkkelforholdene fra populasjonen med uselekterte pasienter er oppsummert i tabell 4. Kaplan-Meier-kurven for OS i populasjonen med uselekterte pasienter er presentert i figur 1.

En eksplorativ oppdatert overlevelseshanalyse er utført med en median overlevelse på 34 måneder i ITT-populasjonen. Median OS var 8,6 måneder (95 % KI: 7,8, 9,6) i atezolizumab-armen og 8,0 måneder (95 % KI: 7,2, 8,6) i kjemoterapi-armen med en hasard ratio på 0,82 (95 % KI: 0,71, 0,94). I tråd med trenden sett ved primæranalysen for 12-måneders OS-rate, ble det observert numerisk høyere 24-måneders og 30-måneders OS-rater for pasienter i atezolizumab-armen sammenlignet med

kjemoterapi-armen i ITT-populasjonen. Prosentvis andel av pasientene som var i live etter 24 måneder (KM-estimat) var 12,7 % i kjemoterapi-armen og 22,5 % i atezolizumab-armen; og etter 30 måneder (KM-estimat) var 9,8 % i kjemoterapi-armen og 18,1 % i atezolizumab-armen i live.

Tabell 4: Oppsummering av effekt i uselekterte pasienter (IMvigor211)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 467)	Kjemoterapi (n = 464)
Primært effektendepunkt		
OS*		
Antall dødsfall (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	8,6	8,0
95 % KI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Stratifisert [‡] hasard ratio (95 % KI)	0,85 (0,73, 0,99)	
12-måneders OS (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundære og utforskende endepunkter		
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,1	4,0
95 % KI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	1,10 (0,95, 1,26)	
Utprøvervurdert ORR (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Antall bekreftede respondere (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % KI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Antall med komplett respons (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Antall med delvis respons (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Antall med stabil sykdom (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Utprøvervurdert DOR (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Median i måneder ***	21,7	7,4
95 % KI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

KI=konfidensintervall, DOR=varighet av respons, ORR=objektiv responsrate, OS=total overlevelse, PFS=progresjonsfri overlevelse, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

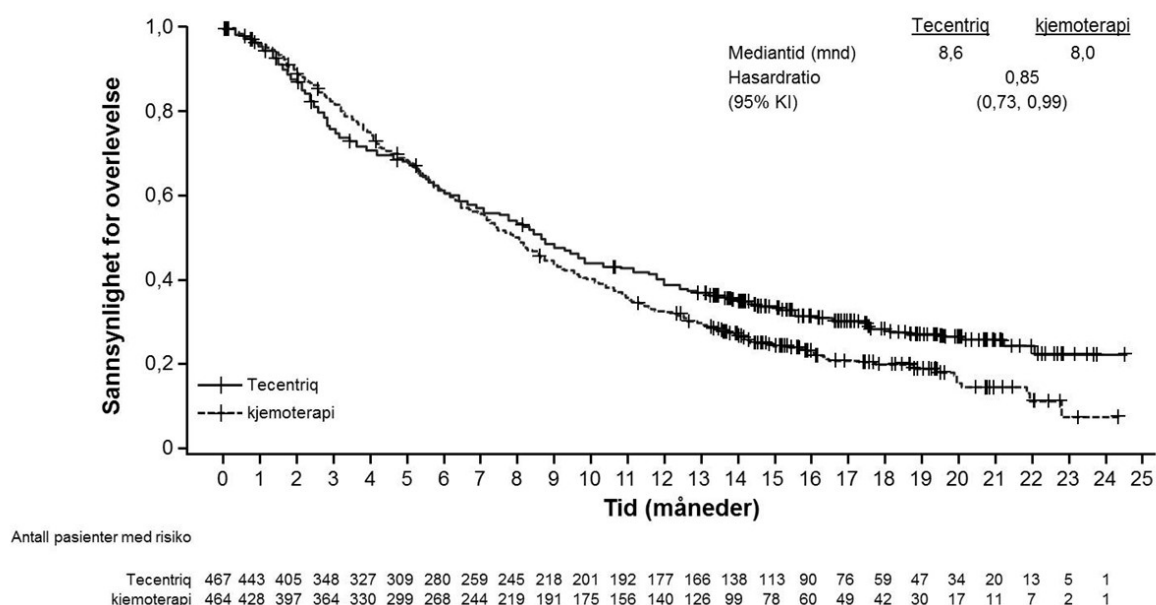
* Det ble utført en analyse av OS i populasjonen med uselekterte pasienter basert på den stratifiserte log-rank-testen og resultatet er kun fremlagt av beskrivende hensyn (p=0,0378). I henhold til det prespesifiserte analysehierarkiet kan ikke p-verdien for OS-analysen i populasjonen med uselekterte pasienter anses å være statistisk signifikant.

‡ Stratifisert etter kjemoterapi (vinflunin versus taksan), status av IC (< 5 % versus ≥ 5 %), antall prognostiske risikofaktorer (0 versus 1-3) og levermetastaser (ja versus nei).

** Basert på Kaplan-Meier-estimat.

*** Responser vedvarte hos 63 % av responderne i atezolizumab-armen og hos 21 % av responderne i kjemoterapiarmen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): En enkeltarmet studie hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom som ikke er egnet for cisplatin-terapi, og hos pasienter med urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En enkeltarmet, internasjonal, multisenter, klinisk fase II-studie med to kohorter, IMvigor210, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC (også kjent som urotelial blærekreft).

Studien inkluderte totalt 438 pasienter og hadde to pasientkohorter. Kohort 1 inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som ikke var kvalifisert eller uegnede for cisplatinbasert kjemoterapi, eller som hadde sykdomsprogresjon minst 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime. Kohort 2 inkluderte pasienter som fikk minst én kur med platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk UC eller som hadde sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter behandling med et platinaholdig neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapiregime.

I kohort 1 ble 119 pasienter behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til sykdomsprogresjon. Median alder var 73 år. De fleste pasientene var menn (81 %), og majoriteten av pasientene var hvite (91 %).

Kohort 1 inkluderte 45 pasienter (38 %) med ECOG funksjonsstatus på 0, 50 pasienter (42 %) med ECOG funksjonsstatus på 1 og 24 pasienter (20 %) med ECOG funksjonsstatus på 2, 35 pasienter (29 %) uten Bajorin-risikofaktorer (ECOG funksjonsstatus ≥ 2 og viscerale metastaser), 66 pasienter (56 %) med én Bajorin-risikofaktor og 18 pasienter (15 %) med to Bajorin-risikofaktorer, 84 pasienter (71 %) med nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate [GFR] < 60 ml/min) og 25 pasienter (21 %) med levermetastaser.

Det primære effektendepunktet for kohort 1 var bekreftet objektiv responsrate (ORR), som vurdert av en uavhengig vurderingsenhet («independent review facility» (IRF)) ved hjelp av RECIST v1.1.

Den primære analysen ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Median behandlingsvarighet var 15,0 uker. Median varighet av oppfølging for overlevelse var 8,5 måneder hos uselekterte pasienter. Det ble vist klinisk relevant ORR (vurdert av uavhengig komité) etter RECIST v1.1. Imidlertid ble statistisk signifikans ikke nådd for det primære endepunktet når det ble

sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponstrate på 10 %. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) hos uselekterte pasienter. Median varighet av respons (DOR) ble ikke nådd i noen av PD-L1-ekspresjonsundergruppene eller hos de uselekterte pasientene. OS-data var ikke modne, da omtrent 40 % av pasientene hadde en hendelse. Median OS for alle pasientundergrupper (PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % og ≥ 1 %) og hos uselekterte pasienter var 10,6 måneder.

En oppdatert analyse ble utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 17,2 måneder for kohort 1, og er oppsummert i tabell 5. Median DOR ble ikke nådd i noen PD-L1-ekspresjonsundergruppe eller i uselekterte pasienter.

Tabell 5: Oppsummering av oppdaterte effektresultater (IMvigor210 kohort 1)

Effektendepunkt	PD-L1-ekspresjon på ≥ 5 % i IC	PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 % i IC	Uselekterte pasienter
ORR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Antall respondere (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % KI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Antall med komplett respons (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % KI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Antall med delvis respons (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % KI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pasienter med hendelse (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (IRF-vurdert med RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pasienter med hendelse (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Median (måneder) (95 % KI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pasienter med hendelse (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Median (måneder) (95 % KI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1-års OS-rate (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av respons, IC = tumorinfiltrerende immunceller, IRF = uavhengig vurderingsenhet («independent review facility»), NE = ikke estimerbart, ORR = objektiv responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

På tidspunktet for den endelige analysen for kohort 1, hadde pasientene en median varighet av oppfølging for overlevelse på 96,4 måneder. Median OS var 12,3 måneder (95 % KI: 6,0, 49,8) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % (pasienter inkludert i den terapeutiske indikasjonen).

I kohort 2 var de ko-primære effektendepunktene bekreftet ORR vurdert av IRF ved RECIST v1.1 og utprøvervurdert ORR i henhold til Modified RECIST (mRECIST)-kriterier. 310 pasienter ble behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til tap av klinisk nytte. Den primære analysen av kohort 2 ble utført da alle pasientene hadde blitt fulgt i minst 24 uker. Studien nådde sine ko-primære endepunkter i kohort 2, og viste statistisk signifikant ORR etter IRF-vurdert RECIST v1.1, samt utprøvervurdert mRECIST sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponstrate på 10 %.

En analyse ble også utført med en median varighet av oppfølging for overlevelse på 21,1 måneder for kohort 2. Bekreftet ORR etter IRF-RECIST v1.1 var 28,0 % (95 % KI: 19,5, 37, 9) hos pasienter med

PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 19,3 % (95 % KI: 14,2, 25,4) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 15,8 % (95 % KI: 11,9, 20,4) hos uselekterte pasienter. Bekreftet ORR etter utprøvervurdert mRECIST var 29,0 % (95 % KI: 20,4, 38,9) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 23,7 % (95 % KI: 18,1, 30,1) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 19,7 % (95 % KI: 15,4, 24,6) hos uselekterte pasienter. Raten av komplette responser etter IRF-RECIST v1.1 i populasjonen med uselekterte pasienter var 6,1 % (95 % KI: 3,7, 9,4). For kohort 2 ble median DOR ikke nådd i noen PD-L1-ekspresjonsundergrupper eller hos uselekterte pasienter, men ble imidlertid nådd hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ (13,3 måneder; 95 % KI 4,2, NE). OS-raten ved 12 måneder for uselekterte pasienter var 37 %.

På tidspunktet for den endelige analysen for kohort 2, hadde pasientene en median varighet av oppfølging for overlevelse på 46,2 måneder. Median OS var 11,9 måneder (95 % KI: 9,0, 22,8) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$, 9,0 måneder (95 % KI: 7,1, 11,1) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ og 7,9 måneder (95 % KI: 6,7, 9,3) hos alle uselekterte pasienter.

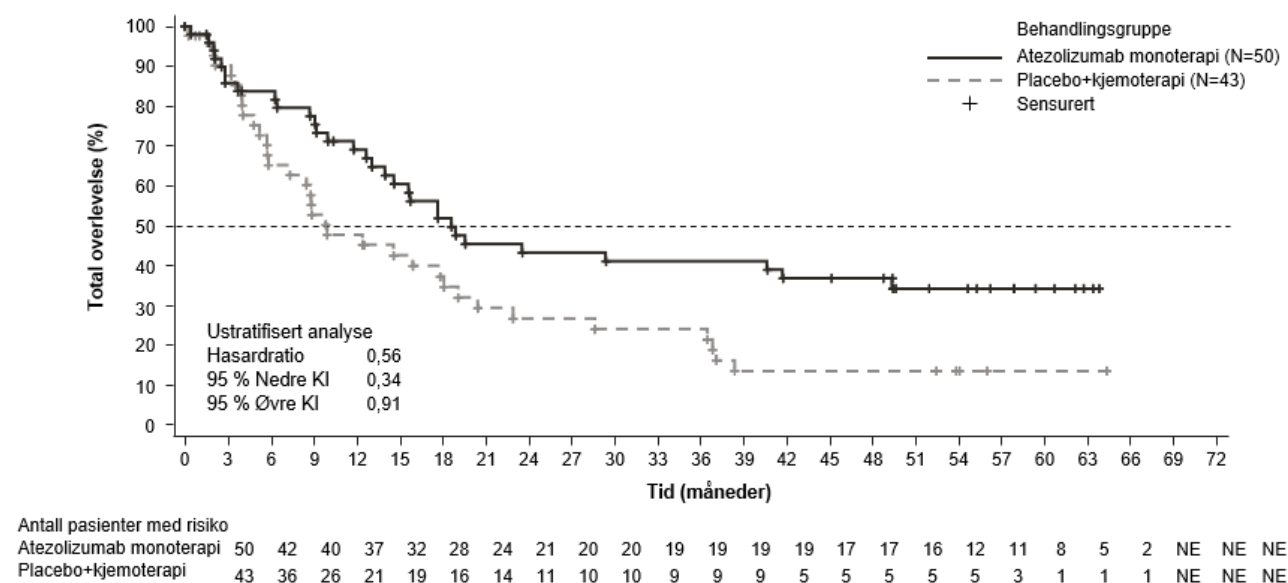
IMvigor130 (WO30070): Fase III-studie med atezolizumab monoterapi og i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hos pasienter med ubehandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.

En delvis blindet (kun for behandlingsarm A og C), randomisert, placebo-kontrollert multisenter fase III-studie, IMvigor130, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab + platinabasert kombinasjonskjemoterapi (det vil si enten cisplatin eller karboplatin med gemcitabin), arm A, eller atezolizumab monoterapi (arm B, ublindert arm) versus placebo + platinabasert kombinasjonskjemoterapi (arm C) hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC, og som tidligere ikke hadde mottatt systemisk behandling i metastatisk setting. Ko-primære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøveren i arm A versus arm C, og total overlevelse (OS) i arm A versus arm C, og deretter arm B versus C, analysert på en hierarkisk måte. Total overlevelse var ikke statistisk signifikant for sammenlikningen av arm A versus arm C, og dermed kunne ingen ytterligere formell testing utføres i henhold til den forhåndsdefinerte hierarkiske testordenen.

Basert på anbefalingene fra en uavhengig datamonitoreringskomité (independent Data Monitoring Committee, iDMC) etter en tidlig gjennomgang av overlevelsedata, ble inklusjonen av pasienter som hadde lav ekspresjon av PD-L1 i tumor (mindre enn 5 % av immunceller farget ved immunhistokjemisk testing for PD-L1 ved bruk av VENTANA PD-L1 [SP142] analyse) stoppet i behandlingsarmen med atezolizumab som monoterapi, etter at det ble observert en redusert total overlevelse for denne undergruppen i en uplanlagt tidlig analyse, men dette skjedde etter at det store flertallet av pasientene allerede hadde blitt inkludert.

Av 719 pasienter inkludert i armen for atezolizumab monoterapi (n=360) og armen for kjemoterapi alene (n=359), var henholdsvis 50 og 43 pasienter uegnet for cisplatinbehandling etter Galsky-kriterier, og hadde tumorer med høy ekspresjon av PD-L1 ($\geq 5\%$ av immunceller farget positiv for PD-L1 med immunhistokjemi ved bruk av VENTANA PD-L1 [SP142] analyse). I en eksplorativ analyse av denne undergruppen med pasienter, var den ustratifiserte HR for OS 0,56 % (95 % KI: 0,34, 0,91). Median OS var 18,6 måneder (95 % KI: 14,0, 49,4) i armen med atezolizumab monoterapi vs. 10,0 måneder (95 % KI: 7,4, 18,1) i armen med kjemoterapi alene (se figur 2).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse hos pasienter uegnet for cisplatinbehandling med PD-L1-høye tumorer (arm B vs. arm C)



Ikke-småcellet lungekreft

Adjuvant behandling av NSCLC i tidlig stadium

Intravenøs formulering

IMpower010 (GO29527): Randomisert fase III-studie hos pasienter med reseksjonert NSCLC etter cisplatin-basert kjemoterapi

En fase III, åpen, multisenter, randomisert studie, GO29527 (IMpower010), ble gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab til adjuvant behandling av pasienter med stadium IB (tumor ≥ 4 cm) – IIIA NSCLC (i hht. Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer staging system, 7. utgave).

Følgende seleksjonskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen og reflekterer pasientpopulasjonen med stadium II – IIIA i henhold til 7. utgave av stadiesystemet:

Tumorstørrelse ≥ 5 cm; eller tumorer av enhver størrelse som enten er ledsaget av N1- eller N2-status; eller tumorer som er invasive av thoraksstruktur (invadert direkte i pleura parietal, brystvegg, diafragma, mellomgulvsnerve, mediastinal pleura, parietal pericardium, mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkus < 2 cm distalt for carina, men uten involvering av carina; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt i hele lungen; eller tumorer med separate knuter i samme lapp eller annen ipsilateral lapp som den primære.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som invaderte mediastinum, hjerte, store kar, luftrør, tilbakevendende larynxnerve, spiserør, ryggvirvel, carina eller med separate tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Totalt 1 280 registrerte pasienter hadde fullstendig tumorreseksjon og var kvalifiserte til å motta opptil 4 sykluser med cisplatinbasert kjemoterapi. De cisplatin-baserte kjemoterapiregimene er beskrevet i tabell 6.

Tabell 6: Adjuvante kjemoterapiregimer (IMpower010)

Adjuvant cisplatinbasert kjemoterapi: Cisplatin 75 mg/m ² intravenøst på dag 1 i hver 21-dagers syklus med en av følgende behandlingsregimer	Vinorelbin 30 mg/m ² intravenøst, dag 1 og 8
	Docetaxel 75 mg/m ² intravenøst, dag 1
	Gemcitabin 1 250 mg/m ² intravenøst, dag 1 og 8
	Pemetreksed 500 mg/m ² intravenøst, dag 1 (ikke-plateepitel)

Etter fullført cisplatinbasert kjemoterapi (opptil fire sykluser), ble totalt 1 005 pasienter randomisert i forholdet 1:1 for å motta atezolizumab (arm A) eller best støttende behandling (BSC) (arm B). Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke i 16 sykluser, med mindre det var tilbakefall av sykdommen eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert etter kjønn, sykdomsstadium, histologi og PD-L1-ekspressjon.

Pasienter ble ekskludert hvis de hadde en historie med autoimmun sykdom; administrering av en levende, svekket vaksine innen 28 dager før randomisering; administrering av systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før randomisering. Vurdering av tumor ble utført ved baseline av randomiseringsfasen og hver 4. måned det første året etter syklus 1, dag 1 og deretter hver 6. måned frem til år fem, deretter årlig.

Demografiske og sykdomskarakteristika ved baseline i ITT-populasjonen var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 62 år (varierte fra 26 til 84), og 67 % av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var hvite (73 %), og 24 % var asiatiske. De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (78 %) og baseline ECOG-funksjonsstatus hos pasienter var 0 (55 %) eller 1 (44 %). Totalt hadde 12 % av pasientene stadium IB, 47 % stadium II og 41 % stadium IIIA sykdom. Prosentandelen av pasienter som hadde tumor med PD-L1-ekspressjon ≥ 1 % og ≥ 50 % på TC, målt med VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen, var henholdsvis 55 % og 26 %.

Primært effektmål var sykdomsfri overlevelse (DFS) vurdert av utprøveren. DFS ble definert som tiden fra randomiseringsdatoen til datoen for forekomst av noe av følgende: Første dokumenterte tilbakefall av sykdom, ny primær NSCLC eller død grunnet hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først. Det primære effektmålet var å evaluere DFS i PD-L1 ≥ 1 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen. Viktige sekundære effektmål var å evaluere DFS i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen og total overlevelse (OS) i ITT-populasjonen.

Ved tidspunktet for den midlertidige DFS-analysen møtte studien sitt primære endepunkt. I analysen av pasienter med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 209), ble det observert en forbedring av DFS i atezolizumab-armen sammenlignet med BSC-armen. Resultatene var konsistente på tidspunktet for den endelige DFS-analysen, med median oppfølgingstid på 65 måneder.

De viktigste effektresultatene for DFS og OS i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer er oppsummert i tabell 7. Kaplan-Meier-kurven for DFS er presentert i figur 3.

Tabell 7: Sammendrag av effekt i PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjonen uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (IMpower010)

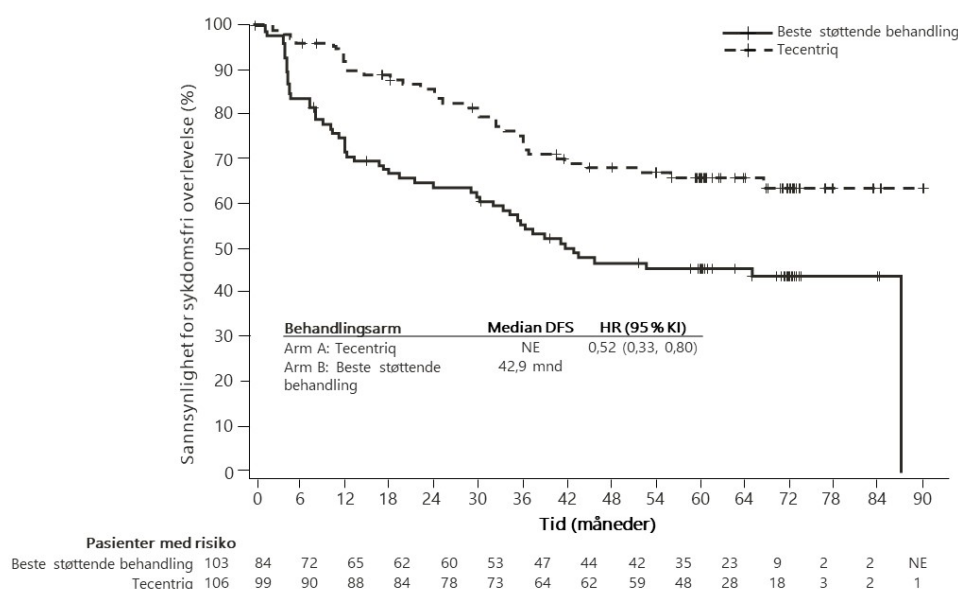
Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab)	Arm B (Beste støttende behandling)
Utprøvervurdert DFS*	n = 106	n = 103
Antall hendelser (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Median varighet av DFS (måneder)	NE	42,9
95 % KI	(NE)	(32,0, NE)
Stratifisert [†] hasardratio (95 % KI)	0,52 (0,33, 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
Antall hendelser (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Median OS (måneder)	NE	87,1
95 % KI	(NE)	(72,0, NE)
Stratifisert [†] hasardratio (95 % KI)	0,47 (0,28, 0,80)	

DFS = Sykdomsfri overlevelse; KI = Konfidensintervall; NE = Ikke estimerbart

* Oppdatert DFS- og OS-analyse ved klinisk cut-off 26. januar 2024

† Stratifisert etter stadium, kjønn og histologi.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for sykdomsfri overlevelse i PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjon uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (IMpower010)



Forbedret DFS i atezolizumab-armen sammenlignet med BSC-armen ble konsekvent observert på tvers av flertallet av forhåndsspesifiserte undergrupper i PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA pasientpopulasjon uten EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, inkludert begge ikke-plateepitel NSCLC-pasienter (ustratifisert HR av 0,40, 95 % KI: 0,23, 0,70; median DFS NE vs. 36,8 måneder) og plateepitel NSCLC-pasienter (ustratifisert HR på 0,67, 95 % KI: 0,34, 1,32; median DFS kunne ikke estimeres).

Førstelinjebehandling av avansert NSCLC

Intravenøs formulering

IMpower150 (GO29436): Randomisert fase III-studie hos kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin med eller uten bevacizumab

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, IMpower150, ble gjennomført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel og karboplatin, med eller uten bevacizumab, i kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC.

Pasienter ble ekskludert dersom de hadde hatt autoimmun sykdom, fått administrert en levende svekket vaksine i løpet av de siste 28 dagene før randomisering, fått administrert systemiske immunstimulerende midler i løpet av de siste 4 ukene eller systemisk immunsuppressive legemidler i løpet av de siste 2 ukene før randomisering, aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, klar tumorinfiltrasjon inn i de store årene i thorax eller klar kavitasjon av pulmonære lesjoner, sett ved avbildning. Tumorvurderinger ble utført hver 6. uke de første 48 ukene etter syklus 1, dag 1, og deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultatene ble brukt for å definere undergrupper med PD-L1-ekspresjon for analysene beskrevet nedenfor.

Totalt 1 202 pasienter ble inkludert og ble randomisert (1:1:1) til å motta én av behandlingsregimene beskrevet i tabell 8. Randomiseringen ble stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-tumorekspresjon på TC og IC.

Tabell 8: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower150)

Behandlingsregime	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	Atezolizumab ^a (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paklitaksel (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

^a Atezolizumab administreres inntil tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver.

^b Startdosen av paklitaksel for pasienter med asiatisk etnisitet var 175 mg/m² på grunn av et generelt høyere nivå av hematologisk toksisitet hos pasienter fra asiatiske land, sammenlignet med de fra ikke-asiatiske land.

^c Paklitaksel og karboplatin administreres inntil det som inntreffer først av følgende: 4 eller 6 sykluser er fullført, eller fremskridende sykdom, eller uakseptabel toksisitet.

^d Bevacizumab administreres inntil fremskridende sykdom eller uakseptabel toksisitet.

Studiepopulasjonens demografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 63 år (varierte fra 31 til 90), og 60 % av pasientene var menn. Majoriteten av pasientene var hvite (82 %). Omtrent 10 % av pasientene hadde kjent EGFR-mutasjon, 4 % hadde kjente ALK-forandringer, 14 % hadde levermetastaser ved baseline, og de fleste pasientene var røykere eller tidligere røykere (80 %). ECOG funksjonsstatus var 0 (43 %) eller 1 (57 %). 51 % av pasientenes tumorer hadde PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC, og 49 % av pasientenes tumorer hadde PD-L1-ekspresjon på < 1 % TC og < 1 % IC.

Ved tidspunktet for endelig analyse av PFS hadde pasientene en median oppfølgingstid på 15,3 måneder. ITT-populasjonen, inkludert pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer som tidligere skulle ha blitt behandlet med tyrosinkinaseinhibitorer, viste PFS-forbedring av klinisk

betydning i Arm B sammenlignet med Arm C (HR på 0,61, 95 % KI: 0,52, 0,72, median PFS 8,3 vs. 6,8 måneder).

Ved tidspunktet for interimanalysen av OS hadde pasientene en median oppfølging på 19,7 måneder. De viktigste resultatene fra denne analysen samt fra den oppdaterte PFS-analysen hos ITT-populasjonen er oppsummert i tabell 9 og 10. Figur 4 viser Kaplan-Meier-kurven for OS hos ITT-populasjonen. Figur 5 oppsummerer resultatene for OS i ITT- og PD-L1-undergruppene. Oppdaterte PFS-resultater er også presentert i figurene 6 og 7.

Tabell 9: Sammendrag av oppdatert effekt hos ITT-populasjonen (IMpower150)

Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm C (Bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
Endepunkter[#]			
Utpørvurdert PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Antall hendelser (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,7	8,4	6,8
95 % KI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-verdi ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-måneders PFS (%)	24	38	20
Interimanalyse av OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Antall dødsfall (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Median tid før hendelser (måneder)	19,5	19,8	14,9
95 % KI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-verdi ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-måneders OS (%)	84	85	81
12-måneders OS (%)	66	68	61
Utpørvurdert samlet beste respons^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Antall respondere (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95 % KI	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Antall komplett respons (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Antall delvis respons (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Utpørvurdert DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Median i måneder	8,3	11,5	6,0
95 % KI	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Primære endepunkter var PFS og OS analysert i ITT-villtype (WT) populasjonen, for eksempel eksklusjon av pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer.

¹ Basert på den stratifiserte log-rank-testen

² For informasjonsformål; i ITT-populasjonen ble ikke sammenligninger mellom Arm B og Arm C samt mellom Arm A og Arm C formelt undersøkt, tilsvarende det prespesifiserte analysehierarkiet

³ Samlet beste respons for komplett respons og delvis respons

[‡] Stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-tumorekspresjon på TC og IC

[^] Arm C er sammenligningsgruppen for alle hasardratioer

* Oppdatert PFS-analyse og interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 22. januar 2018

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse.

Tabell 10: Sammendrag av oppdatert effekt for Arm A vs. Arm B hos ITT-populasjonen (IMpower150)

Effektendepunkt	Arm A (Atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Antall hendelser (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,7	8,4
95 % KI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-verdi ^{1,2}	< 0,0001	
Interimanalyse av OS*	n = 402	n = 400
Antall dødsfall (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Median tid før hendelser (måneder)	19,5	19,8
95 % KI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Stratifisert hasardratio ^{‡^} (95 % KI)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-verdi ^{1,2}	0,3000	

¹ Basert på den stratifiserte log-rank-testen

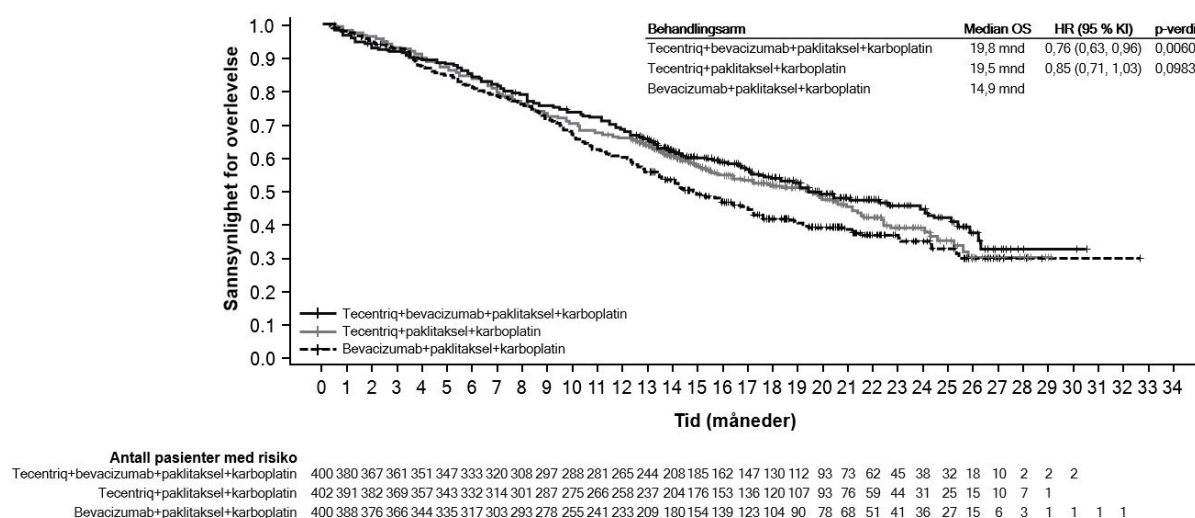
² For informasjonsformål; i ITT-populasjonen ble ikke sammenligninger mellom Arm A og Arm B inkludert i det prespesifiserte analysehierarkiet

[‡] Stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-ekspresjon på TC og IC

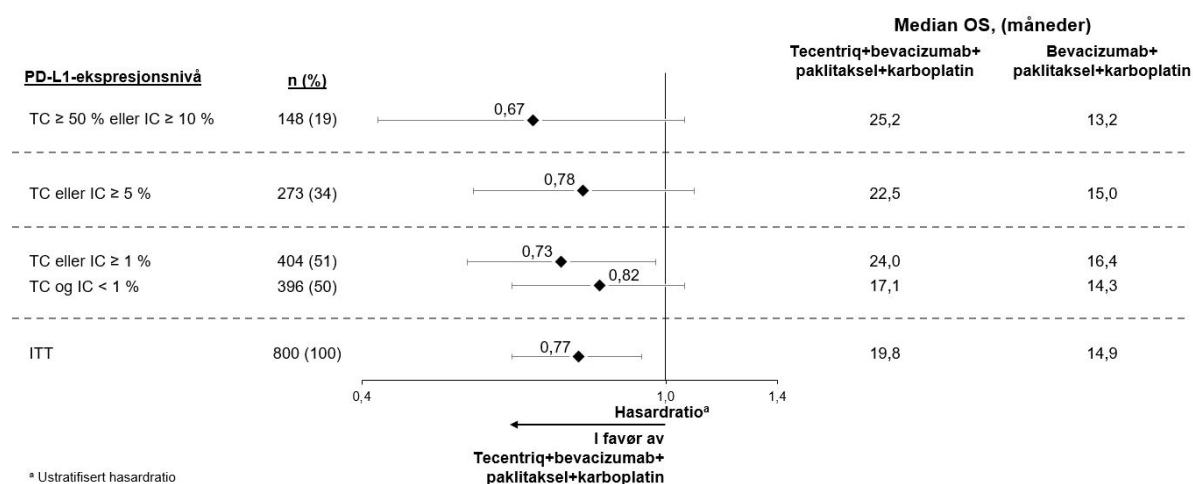
* Oppdatert PFS-analyse og interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 22. januar 2018

[^] Arm A er sammenligningsgruppen for alle hasardratioer

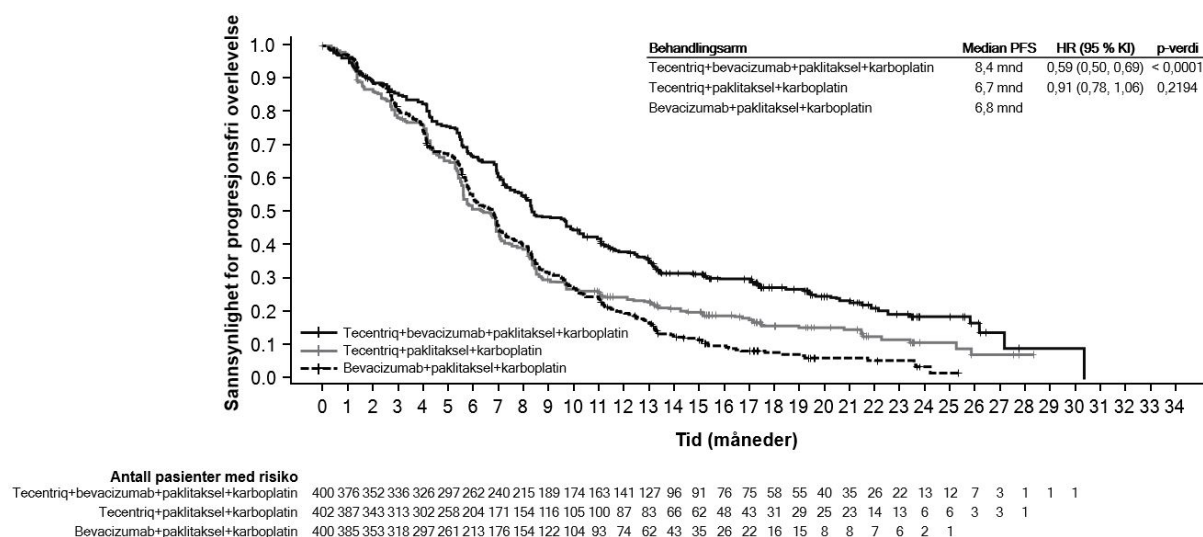
Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i ITT-populasjonen (IMpower150)



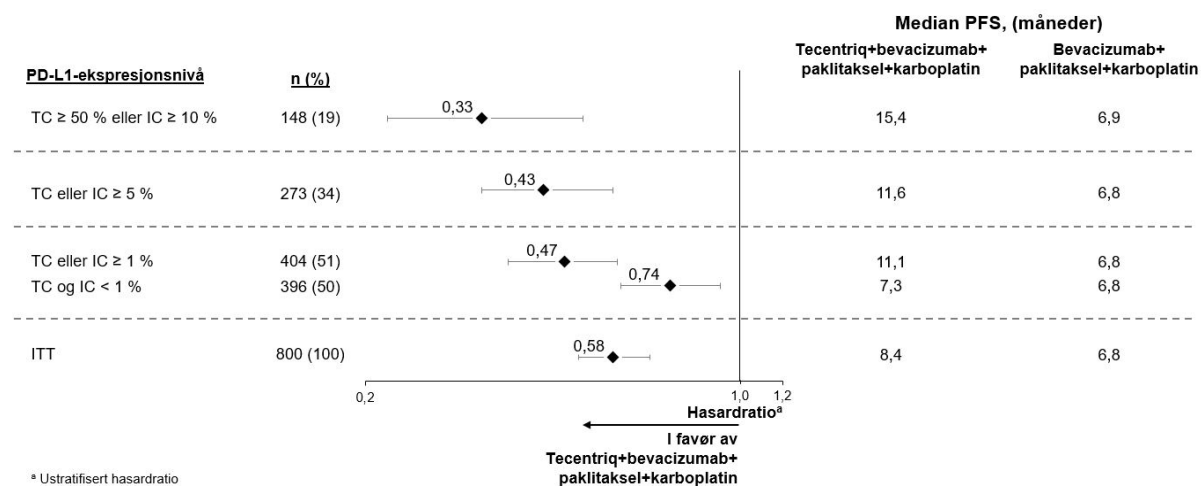
Figur 5: Forest-plot av total overlevelse etter PD-L1-ekspresjon i ITT-populasjonen, Arm B vs. C (IMpower150)



Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS i ITT-populasjonen (IMpower150)



Figur 7: Forest-plot av progresjonsfri overlevelse etter PD-L1-ekspresjon i ITT-populasjonen, Arm B vs. C (IMpower150)



I Arm B sammenlignet med Arm C viste prespesifiserte undergruppe-analyser fra interimanalysen for OS en OS-forbedring for pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (hasardratio [HR] på 0,54, 95 % KI: 0,29, 1,03; median OS ikke oppnådd vs. 17,5 måneder), og levermetastaser (HR på 0,52, 95 % KI: 0,33, 0,82, median OS 13,3 vs. 9,4 måneder) PFS-forbedringer av klinisk betydning hos pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (HR på 0,55, 95 % KI: 0,35, 0,87, median PFS 10,0 vs. 6,1 måneder) og levermetastaser (HR på 0,41, 95 % KI: 0,26, 0,62, median PFS 8,2 vs. 5,4 måneder). OS resultatene var lignende for undergruppene med pasienter i alderen < 65 og ≥ 65. Data for pasienter ≥ 75 år er for begrensede til å trekke konklusjoner for denne populasjonen. Det var ikke planlagt formell statistisk testing for noen av undergruppe-analysene.

IMpower130 (GO29537): Randomisert fase III-studie hos kjemoterapinaive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC, i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin

En åpen, randomisert fase III-studie, GO29537 (IMpower130), ble utført for å vurdere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin hos kjemoterapinaive pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC. Pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer skulle tidligere ha blitt behandlet med tyrosinkinasehemmere.

Pasientene ble klassifisert etter «American Joint Committee on Cancer» (AJCC), 7. utgave. Pasientene ble ekskludert hvis de hadde en sykdomshistorie med autoimmun sykdom, ved administrering av en levende, svekket vaksine de siste 28 dagene før randomisering, ved administrering av immunstimulerende midler de siste 4 ukene eller immunsuppressive legemidler de siste 2 ukene før randomisering, og ved aktive eller ubehandlede CNS-metastaser. Pasienter tidligere behandlet med CD137-agonister eller immunsjekkpunkt-hemmere (anti-PD-1, og anti-PD-L1 terapeutiske antistoffer) var ikke kvalifiserte. Pasienter som tidligere hadde fått anti-CTLA-4-behandling kunne imidlertid inkluderes, så lenge den siste dosen ble mottatt minst 6 uker før randomisering, og det ikke var noen sykdomshistorie med alvorlige immunmedierte bivirkninger av anti-CTLA-4 (NCI CTCAE grad 3 og 4). Vurdering av tumor ble utført hver 6. uke de første 48 ukene etter syklus 1, deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultatene ble brukt til å definere undergruppene av PD-L1-ekspresjon til analysen som er beskrevet under.

Pasientene, inkludert de med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, ble inkludert og randomisert i et 2:1 - forhold til å få ett av doseringsregimene beskrevet i tabell 11. Randomiseringen ble stratifisert etter kjønn, tilstedeværelse av levermetastaser og PD-L1-ekspresjon på TC og IC. Pasienter som fikk behandlingsregime B kunne skifte over og få atezolizumab som monoterapi etter sykdomsprogresjon.

Tabell 11: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower130)

Behandlings-regime	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paklitaksel (100 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatin (AUC 6) ^c	Den beste støttende behandlingen eller pemetreksed

^a Atezolizumab blir administrert til tap av klinisk nytte, vurdert av utprøver

^b Nab-paklitaksel blir administrert på dag 1, 8, og 15 av hver syklus

^c Nab-paklitaksel og karboplatin blir administrert til 4-6 sykluser er fullført, eller til progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som oppstår først

Demografiske sykdomskarakteristika ved baseline av studiepopulasjonen definert som ITT-WT (n = 679) var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (variasjon fra 18 til 86 år). De fleste pasientene var menn (59 %) og hvite (90 %). 14,7 % av pasientene hadde levermetastaser ved baseline, og de fleste pasientene var tidligere eller nåværende røykere (90 %). De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 1 ved baseline (59 %) og PD-L1-ekspresjon < 1 % (ca. 52 %). Av 107

pasienter i arm B med responsstatus SD (stabil sykdom), PR (delvis respons) eller CR (full respons) etter induksjonsbehandling, byttet 40 pasienter over til pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.

Primæranalysen ble utført med alle pasientene bortsett fra de med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer, definert som ITT-WT-populasjon (n = 679). Pasientene hadde en median oppfølging av overlevelse på 18,6 måneder, og demonstrerte forbedret OS og PFS med atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatin sammenlignet med kontrollgruppa. Hovedresultatene er oppsummert i tabell 12, og Kaplan-Meierkurver for OS og PFS er presentert i henholdsvis figur 8 og 10. De eksplorative resultatene av OS og PFS etter PD-L1 ekspresjon er presentert i henholdsvis figur 9 og 11. Pasienter med levermetastaser viste ikke forbedret PFS eller OS med atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatin sammenlignet med nab-paklitaksel og karboplatin (HR på 0,93, 95 % KI: 0,59, 1,47 for PFS og HR på 1,04, 95 % KI: 0,63, 1,72 for OS).

59 % av pasientene i nab-paklitaksel og karboplatinarmen fikk en form for immunterapi mot kreft etter sykdomsprogresjon, som inkluderte atezolizumab som behandlingsalternativ (41 % av alle pasienter), sammenlignet med 7,3 % av pasientene i atezolizumab, nab-paklitaksel og karboplatin-armen.

I en eksplorativ analyse med lengre oppfølgingstid (median: 24,1 måneder), var median OS for begge armene uforandret i forhold til primæranalysen (med HR = 0,82 (95 % KI: 0,67, 1,01)).

Tabell 12: Oppsummering av effekt fra IMpower130 i primæranalysen (ITT-WT-populasjonen)

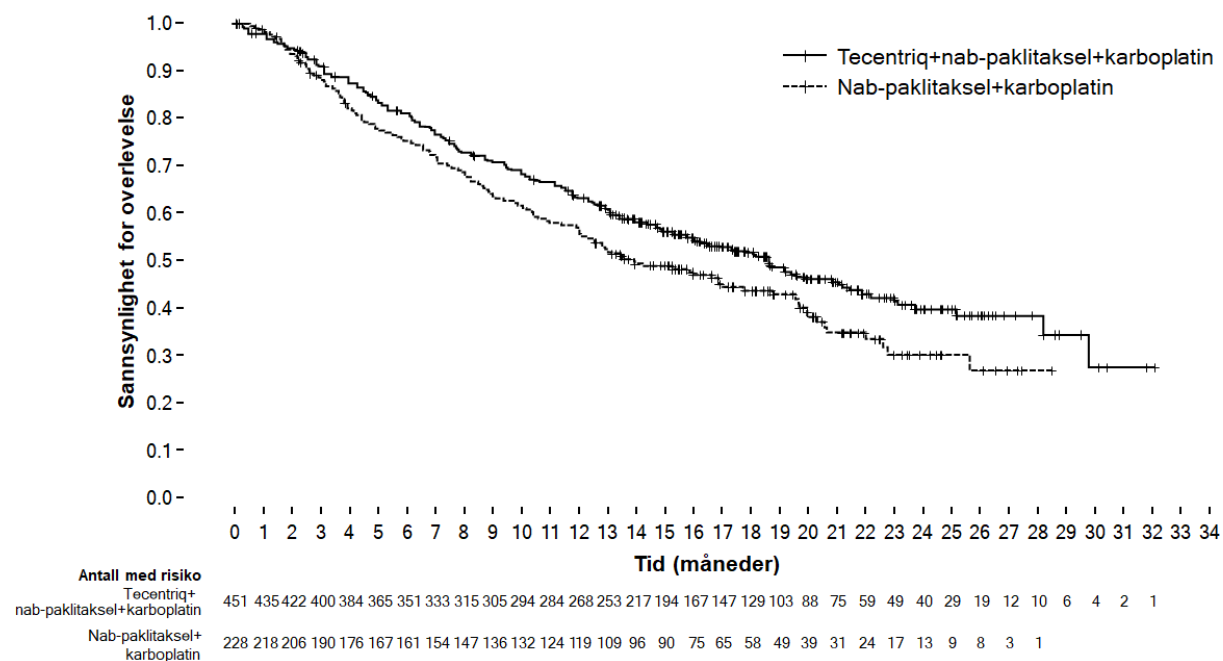
Effektendepunkter	Arm A Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatin	Arm B Nab-paklitaksel + karboplatin
Koprimære endepunkter		
OS	n = 451	n = 228
Antall dødsfall (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Median tid til hendelse (måneder)	18,6	13,9
95 % KI	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,79 (0,64, 0,98)	
p-verdi	0,033	
12-måneders OS (%)	63	56
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Antall hendelser (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,0	5,5
95 % KI	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,64 (0,54, 0,77)	
p-verdi	< 0,0001	
12-måneders PFS (%)	29 %	14 %
Andre endepunkter		
Utprøvervurdert ORR (RECIST v1.1) ^	n = 447	n = 226
Antall bekreftede respondere (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95 % KI	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Antall med full respons (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Antall med delvis respons (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Utprøvervurdert bekreftet DOR (RECIST 1.1) ^	n = 220	n = 72
Median i måneder	8,4	6,1
95% KI	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Stratifisert etter kjønn og PD-L1 ekspresjon på TC og IC

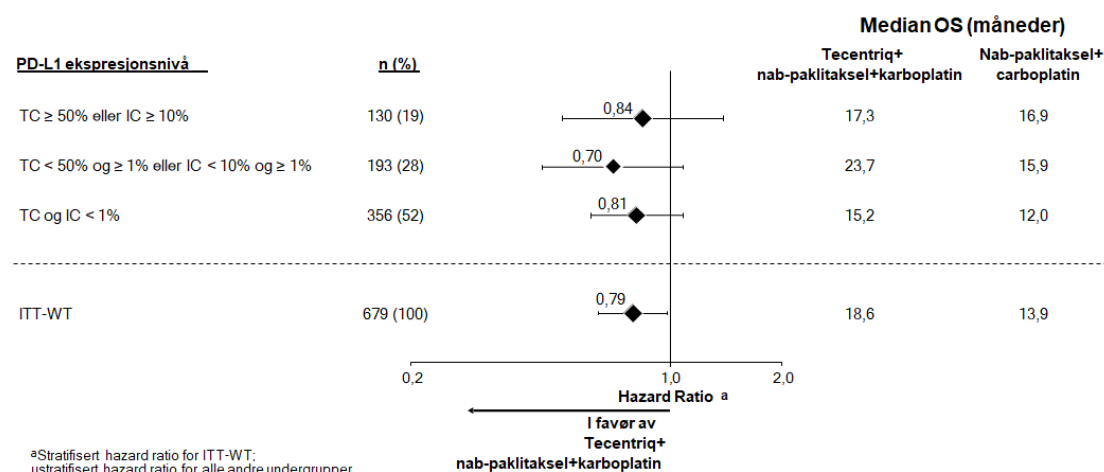
[^] Bekreftet ORR og DoR som eksplorative endepunkter

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse

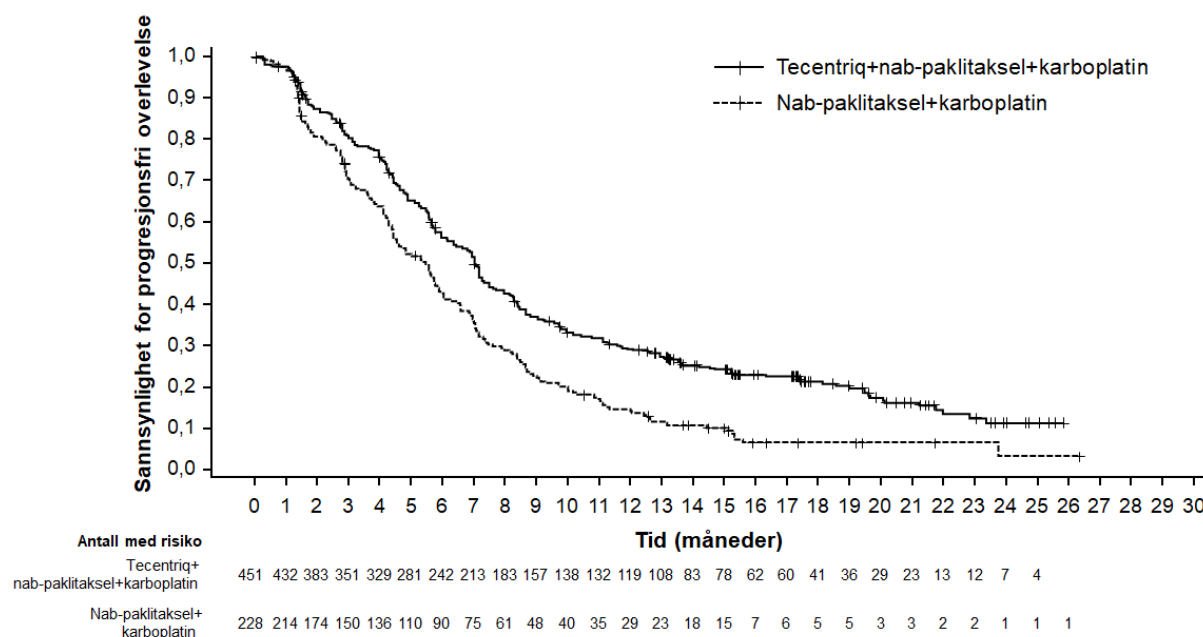
Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (IMpower130)



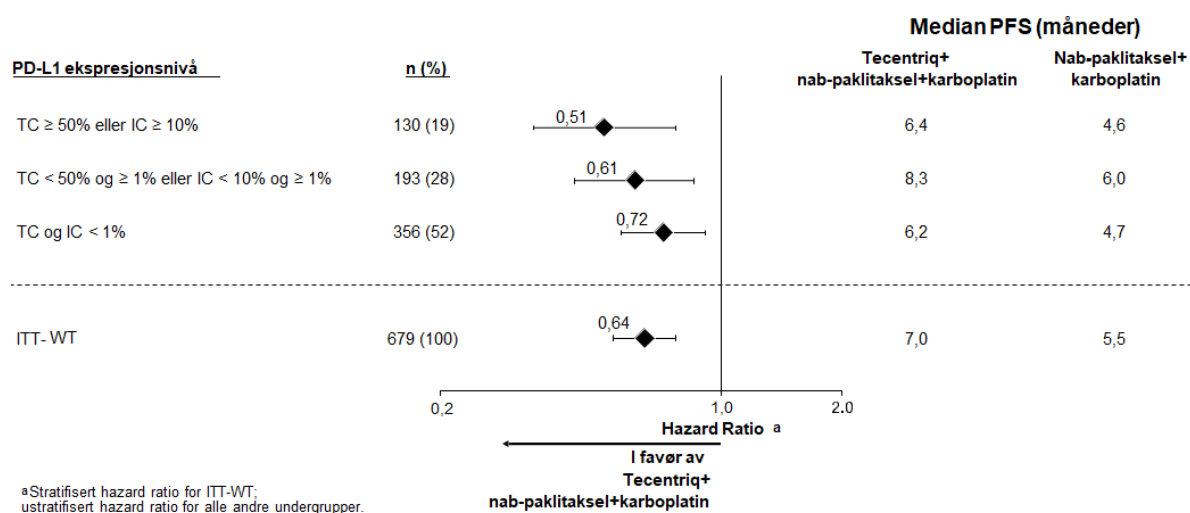
Figur 9: Forest-plot av total overlevelse etter PD-L1-ekspresjon (IMpower130)



Figur 10: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse (IMpower130)



Figur 11: Forest-plot av progresjonsfri overlevelse etter PD-L1-ekspresjon (IMpower130)



IMpower110(GO29431): En randomisert fase III-studie hos pasienter med metastatisk NSCLC som ikke er blitt behandlet med kjemoterapi tidligere

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, IMpower110, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab hos pasienter med metastatisk NSCLC som ikke er blitt behandlet med kjemoterapi tidligere. Pasientene hadde PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ TC (PD-L1-farget $\geq 1\%$ av tumorcellene (TC)) eller $\geq 1\%$ IC (PD-L1-fargede tumorinfiltrerende immunceller (IC)) som dekket $\geq 1\%$ av tumoroverflaten) basert på VENTANA PD-L1 (SP142) Assay.

Totalt ble 572 pasienter randomisert i en 1:1 ratio for behandling med atezolizumab (Arm A) eller kjemoterapi (Arm B). Atezolizumab ble administrert med en fiksert dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke til tap av klinisk nytteverdi vurdert av utprøver eller uakseptabel toksisitet. Kjemoterapibehandling er bekrevet i tabell 13. Randomisering ble stratifisert av kjønn, ECOG funksjonsstatus, histologi og PD-L1-tumorekspresjon av TC og IC.

Tabell 13: Intravenøs kjemoterapibehandling (IMpower110)

Behandling	Induksjon (Fire eller seks 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
B (Ikke-plateepitel)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²) ELLER karboplatin ^a (AUC 6) + pemetreksed ^a (500 mg/m ²)	Pemetreksed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (Plateepitel)	Cisplatin ^a (75 mg/m ²) + gemcitabin ^{a,c} (1 250 mg/m ²) ELLER karboplatin ^a (AUC 5) + gemcitabin ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Best mulig støttebehandling ^d

^a Cisplatin, karboplatin, pemetreksed og gemcitabin administreres til fullførte 4 eller 6 sykluser, eller sykdomsprogresjon, eller uakseptabel toksisitet

^b Pemetreksed administreres som vedlikeholdsbehandling hver 21 dag til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet

^c Gemcitabin administreres på dag 1 og 8 hver syklus

^d Ingen bytting av fra kontroll-arm (platinumbasert kjemoterapi) til atezolizumab arm (Arm A) var tillatt

Pasienter ble ekskludert dersom de tidligere hadde hatt autoimmune sykdom, administrert levende attenuert vaksine innen 28 dager før randomisering, administrert systemisk immunostimulerende legemidler innen 4 uker eller systemiske immunosuppressive legemidler innen 2 uker før randomisering, aktive eller ubehandlede CNS metastaser. Vurdering av tumorer ble utført hver 6 uke i løpet av de første 48 ukene etter 1 syklus, dag 1 og deretter hver 9 uke.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline hos pasientene med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC som ikke hadde EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 554) var velbalansert i behandlingsarmene. Median alder var 64,5 år (variasjon: 30 til 87), og 70 % av pasientene var menn. Majoriteten av pasientene var hvite (84 %) og asiatiske (14 %). De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (87 %) og baseline ECOG funksjonsstatus hos pasientene var 0 (36 %) eller 1 (64 %). Totalt 69 % av pasientene hadde ikke-plateepitelkarsinom og 31 % pasientene hadde plateepitelsykdom. Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline hos pasientene med PD-L1-ekspresjon (PD-L1 ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC) som ikke hadde EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer (n = 205) var hovedsakelig representativt for bredere studiepopulasjon og velbalansert i behandlingsarmene.

Det primære effektendepunktet var OS. Ved tidspunkt for interimanalyse av OS hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon, ekskludert de med EGFR-mutasjon eller ALK-forandringer (n = 205), ble det vist statistisk signifikant forbedring av OS hos pasientene randomisert til atezolizumab (Arm A) sammenlignet med kjemoterapi (Arm B) (HR: 0,59, 95 % KI: 0,40, 0,89; median OS: 20,2 måneder vs 13,1 måneder) med en tosidet p-verdi på 0,0106. Median oppfølgingstid ved overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon var 15,7 måneder.

I en eksplanatorisk OS-analyse med lengre oppfølging (median: 31,3 måneder) hos disse pasientene, forble median OS for atezolizumab-armen uforandret relatert til primær OS interim analyse (20,2 måneder) og for kjemoterapi-armen var den 14,7 måneder (HR: 0,76, 95 % KI: 0,54, 1,09). Hovedresultatene av den eksplanatoriske analysen er oppsummert i tabell 14. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon er oppsummert i figur 12 og 13. En høyere andel av pasientene døde innen de første 2,5 månedene i atezolizumab-armen (16/107, 15 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen (10/98, 10,2 %). Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidligere død ble identifisert.

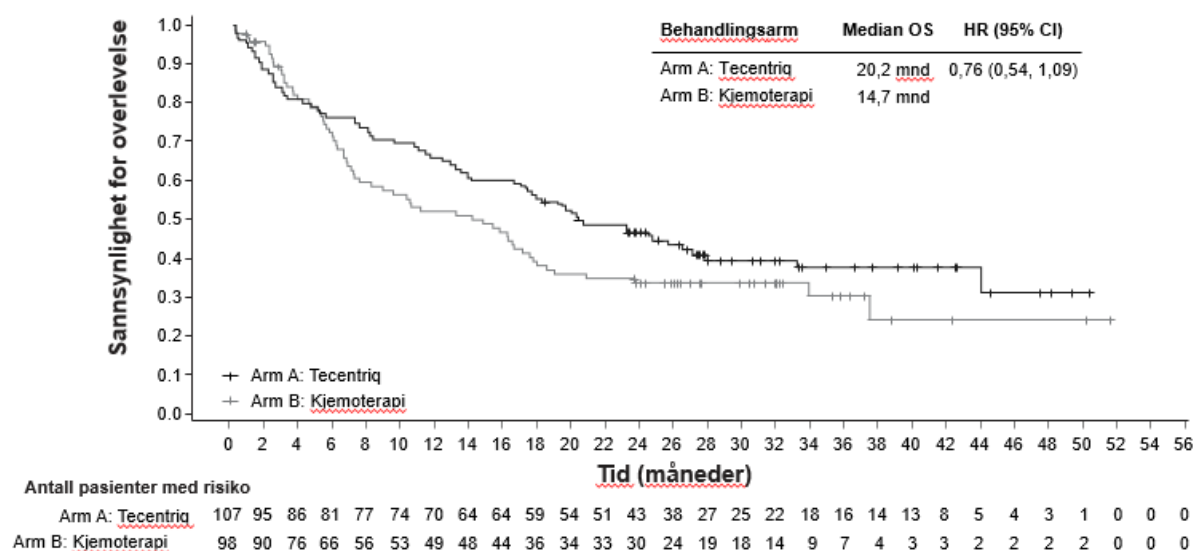
Tabell 14: Oppsummering av effekt hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)

Effektendepunkt	Arm A (atezolizumab)	Arm B (kjemoterapi)
Primært effektendepunkt		
Totaloverlevelse (OS)	n = 107	n = 98
Antall dødsfall (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Median tid til hendelser (måneder)	20,2	14,7
95 % KI	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,76 (0,54, 1,09)	
12-månders OS (%)	66,1	52,3
Sekundært effektendepunkt		
Utpørervurdert PFS (RECIST v1,1)	n = 107	n = 98
Antall hendelser (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Median varighet av PFS (måneder)	8,2	5,0
95 % KI	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,59 (0,43, 0,81)	
12-måneders PFS (%)	39,2	19,2
Utpørervurdert ORR (RECIST 1,1)	n = 107	n = 98
Antall respondere (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95 % KI	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Antall med komplett respons (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Antall med partiell respons (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Utpørervurdert DOR (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Median i måneder	38,9	8,3
95 % KI	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

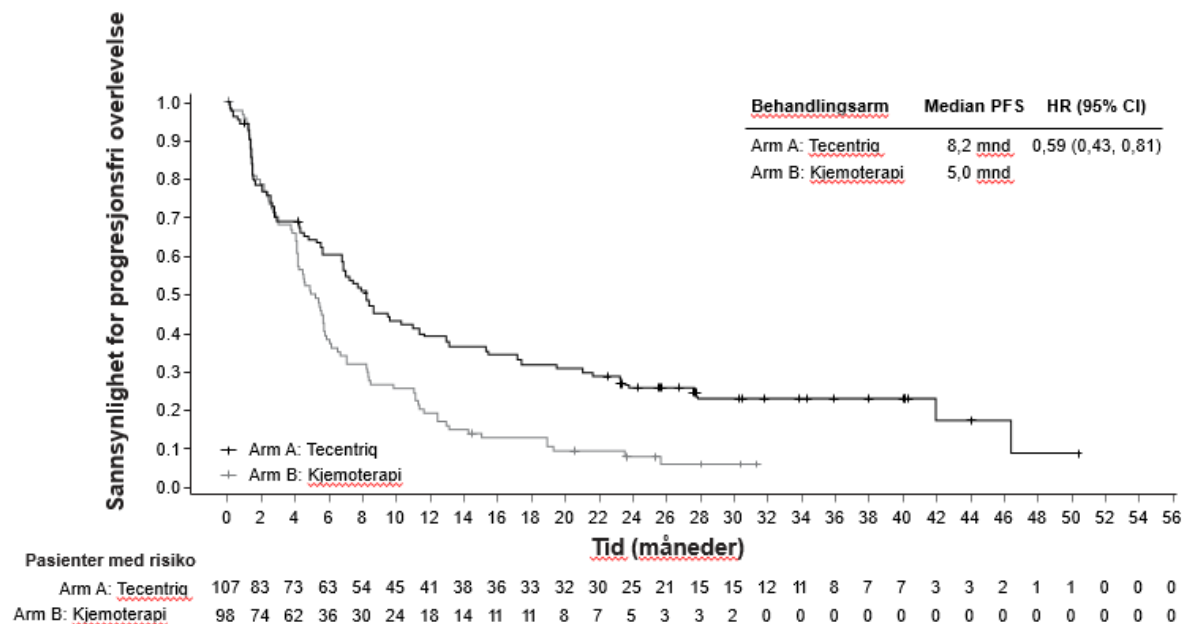
[‡] Stratifisert etter kjønn og ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1)

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse; NE = ikke estimerbart.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)



Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC (IMpower110)



Observerert forbedring av OS i atezolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen ble konsekvent vist gjennom undergruppene av pasienter med høy PD-L1-ekspresjon, inkluderer både ikke-plateepitel NSCLC-pasienter (hasard ratio [HR]: 0,62, 95 % KI: 0,40, 0,96; median OS 20,2 vs. 10,5 måneder) og plateepitel NSCLC-pasienter (HR: 0,56, 95 % KI: 0,23, 1,37; median OS ikke nådd vs. 15,3 måneder). Data for pasienter ≥ 75 år og pasienter som aldri hadde røkt er for begrenset til å kunne dra konklusjoner hos disse undergruppene.

IPSOS-studien (MO29872): Randomisert fase III-studie hos pasienter med behandlingsnaiv lokalavansert inoperabel eller metastatisk NSCLC som er uegnet for platinabasert kjemoterapi

En fase III, åpen, randomisert, kontrollert studie, MO29872 (IPSOS), ble utført for å undersøke effekten og sikkerheten til atezolizumab sammenlignet med et kjemoterapiregime med ett legemiddel (vinorelbin eller gemcitabin etter utprøvers valg) hos behandlingsnaive pasienter med avansert eller tilbakevendende (stadium IIIB [ifølge AJCC 7. utgave] ikke mottagelig for multimodalitetsbehandling) eller metastatisk (stadium IV) NSCLC som ble vurdert uegnet for platinabasert kjemoterapi.

Følgende utvalgskriterier definerer pasienter som er uegnet for platinabasert kjemoterapi som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen: Pasienter > 80 år, eller med en ECOG-funksjonsstatus (PS) på 3, eller pasienter med en ECOG PS 2 i kombinasjon med relevante komorbiditeter, eller av høyere alder (≥ 70 år) i kombinasjon med relevante komorbiditeter. Relevante komorbiditeter er relatert til hjertesykdommer, nevrologiske sykdommer, psykiatriske sykdommer, karsykdommer, nyresykdommer, stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer, eller lungesykdommer der platinabasert behandling er kontraindisert, vurdert av behandlende lege.

Studien ekskluderte pasienter yngre enn 70 år som hadde en ECOG PS på 0 eller 1; pasienter med aktive eller ubehandlede CNS-metastaser; administrering av levende, svekket vaksine innen 4 uker før randomisering; administrering av systemiske immunstimulerende eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 4 uker før randomisering. Pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-forandringer ble også ekskludert fra studien. Pasienter var kvalifisert uavhengig av deres tumor PD-L1-status.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å motta atezolizumab (arm A) eller kjemoterapi (arm B). Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg som intravenøs infusjon hver 3. uke. Kjemoterapiregimene er beskrevet i tabell 15. Behandling ble administrert inntil sykdomsprogresjon per RECIST v1.1 eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert etter histologi (plateepitel/ikke-plateepitel), PD-L1-ekspresjon (PD-L1 IHC-status målt ved VENTANA PD-L1 (SP142)-analysen: TC3 eller IC3 vs. TC0/1/2 og IC0/1/2 vs ukjent) og hjernemetastaser (ja/nei).

Tabell 15: Behandlingsregimer (IPSOS)

Behandlingsregime	
A	Atezolizumab 1 200 mg som i.v. infusjon på dag 1 i hver 21-dagers syklus.
B	Vinorelbin: I.v. infusjon med 25-30 mg/m ² eller oral administrering med 60-80 mg/m ² på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus eller på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus eller ukentlig administrering, eller Gemcitabin: I.v. infusjon med 1 000-1 250 mg/m ² på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus eller på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.

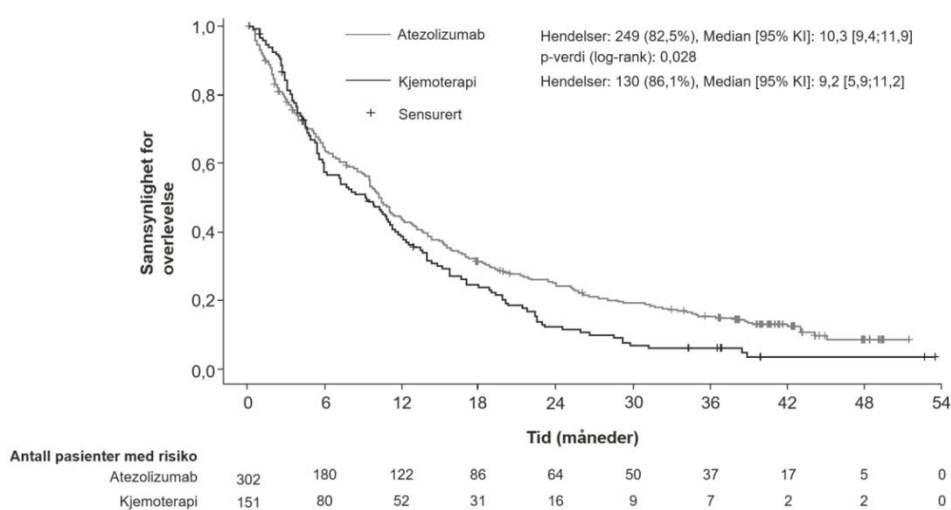
Totalt 453 pasienter ble inkludert i studien (ITT-populasjon). Pasientpopulasjonen besto hovedsakelig av hvite (65,8 %) og menn (72,4 %). Medianalderen til pasientene var 75 år, og 72,8 % av pasientene var 70 år eller eldre. Andelen pasienter med ECOG PS på 0, 1, 2 og 3 var henholdsvis 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % og 7,5 %. Totalt hadde 13,7 % av pasientene stadium IIIB sykdom som ikke var mottagelig for multimodalitetsbehandling, og 86,3 % hadde stadium IV sykdom. Prosentandelen av pasientene som hadde tumorer med PD-L1-ekspresjon TC < 1 %, 1-49 % og ≥ 50 % målt med VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen var henholdsvis 46,8 %, 28,7 % og 16,6 %, mens 7,9 % av pasientene hadde en ukjent PD-L1-ekspresjonsstatus.

Det primære endepunktet for studien var total overlevelse (OS). På tidspunktet for den endelige OS-analysen var median oppfølging 41,0 måneder. Effekteresultater er presentert i tabell 16 og figur 14.

Tabell 16: Sammendrag av effekt for NSCLC-pasienter uegnet for platinabasert kjemoterapi (IPSOS)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 302)	Kjemoterapi (n = 151)
Primært endepunkt		
OS		
Antall hendelser (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Median tid til hendelser (måneder) (95 % KI)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Stratifisert hasardratio (95 % KI) ‡	0,78 (0,63, 0,97)	
p-verdi (stratifisert log-rank)	p = 0,028	
Sekundære endepunkter		
Utprøvervurdert PFS (RECIST 1.1)		
Antall hendelser (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Median varighet av PFS (måneder) (95 % KI)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Stratifisert hasardratio (95 % KI) ‡	0,87 (0,70, 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Antall bekreftede respondere (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DOR (RECIST 1.1)		
Median i måneder (95 % KI)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; ORR = objektiv responsrate; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.		
‡ Estimert hasardratio og 95 % KI hentet fra Cox-modell med behandlingsgruppe som kovariat. For den stratifiserte analysen, ble histologisk undergruppe, PD-L1 IHC-status og hjernemetastaser (ja/nei) lagt til som stratifiseringsfaktorer.		

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse for NSCLC-pasienter uegnet for platinabasert kjemoterapi (IPSOS)



Andrelinjebehandling av NSCLC

Subkutan formulering

IMscin001 (BP40657): Randomisert fase Ib/III-studie i lokalavanserte eller metastatiske NSCLC-pasienter tidligere behandlet med platinaholdig kjemoterapi

En fase Ib/III, åpen, multisenter, internasjonal, randomisert studie, BP40657 (IMscin001), ble utført for å evaluere farmakokinetikken, effekten og sikkerheten til subkutan Tecentriq sammenliknet med intravenøs atezolizumab hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som ikke har vært utsatt for kreftimmunoterapi (CIT) og hvor tidligere platinabasert behandling har mislyktes. IMscin001 ble designet for å demonstrere non-inferiority av atezolizumab syklus 1 (pre-dose syklus 2) serum C_{trough} og modellpredikert AUC fra 0 til 21 dager ved syklus 1 av subkutan atezolizumab sammenliknet med intravenøs atezolizumab (ko-primært endepunkt). Sekundære endepunkter inkluderte effekt [PFS, ORR, OS, DOR] og sikkerhet.

I del 2 (fase III) ble totalt 371 pasienter inkludert og randomisert 2:1 til å motta enten 1875 mg subkutan Tecentriq hver 3. uke eller 1200 mg intravenøst atezolizumab hver 3. uke. Ingen dosereduksjon var tillatt.

Pasienter ble ekskludert hvis de hadde en historikk med autoimmun sykdom; aktive eller kortikosteroidavhengige hjernemetastaser. De ble også ekskludert hvis de hadde fått administrert en levende, svekket vaksine i løpet av de siste 4 ukene før randomisering; administrert systemiske immunstimulerende midler de siste 4 uker, eller systemiske immunsuppressive legemidler de siste 2 uker før randomisering.

Medianalderen var 64 år (område: 27 til 85), og 69 % av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var hvite (67 %). Omtrent to tredeler av pasientene (65 %) hadde ikke-plateepitelisk sykdom, 5 % hadde kjent EGFR-mutasjon, 2 % hadde kjente ALK-forandringer, 40 % var PD-L1-positive ($TC \geq 1$ % og/eller $IC \geq 1$ %), 16 % hadde ikke-aktive CNS-metastaser ved baseline, 26 % hadde en ECOG PS på 0, 74 % hadde en ECOG PS på 1, og de fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (70 %). 80 % hadde mottatt ett tidligere behandlingsregime.

På tidspunktet for primæranalyse var median oppfølging av overlevelse 4,7 måneder og OS-resultatene var umodne. Det var 86 (35 %) dødsfall i den subkutane Tecentriq-armen og 37 (30 %) dødsfall i den intravenøse atezolizumab-armen. En post-hoc oppdatert analyse ble utført 9 måneder etter primæranalysen med en median varighet på oppfølgingen av overlevelse på 9,5 måneder. Effekteresultatene fra de oppdaterte analysene er oppsummert i tabell 17 nedenfor.

Tabell 17: Sammendrag av oppdaterte effektanalyser (IMscin001)

Effektendepunkt	Subkutan Tecentriq	Intravenøs Tecentriq
Utprøvervurdert ORR (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Antall bekreftede respondere (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95 % KI	(7,39, 15,63)	(5,70, 17,26)
Utprøvervurdert PFS (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Antall hendelser (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Median (måneder) (95 % KI)	2,8 (2,7, 4,1)	2,9 (1,8, 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Antall hendelser (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Median (måneder) (95 % KI)	10,7 (8,5, 13,8)	10,1 (7,5, 12,1)

KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; OS = total overlevelse;

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1

* deskriptive analyser

Intravenøs formulering

OAK (GO28915): En randomisert fase III-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi

En åpen, randomisert, internasjonal, multisenter fase III-studie, OAK, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som progredierte under eller etter et platinaholdig regime. Denne studien ekskluderte pasienter hvis de tidligere hadde hatt autoimmun sykdom, aktive eller kortikosteroid-avhengige hjernemetastaser, fått levende svekkede vaksiner innen 28 dager før inklusjon, fått administrert systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsuppressive legemidler innen 2 uker før inklusjon. Tumorvurderinger ble utført hver 6. uke de første 36 ukene og deretter hver 9. uke. Tumorprøver ble prospektivt evaluert for PD-L1-ekspresjon på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC).

Totalt ble 1225 pasienter inkludert, og i henhold til analyseplanen ble de 850 første randomiserte pasientene inkludert i den primære effektanalysen. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjonsstatus i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få enten atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab ble administrert som en fast dose på 1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke. Ingen dosereduksjon var tillatt. Pasientene ble behandlet inntil tap av klinisk nytte som vurdert av utprøver. Docetaxel ble administrert 75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon. For alle behandlede pasienter var median varighet av behandlingen 2,1 måneder for docetaxel-armen og 3,4 måneder for atezolizumab-armen.

Demografiske og sykdomskaraktistika ved baseline var jevnt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (varierte fra 33 til 85) og 61 % av pasientene var menn. Flertallet av pasienter var hvite (70 %). Omtrent tre fjerdedeler av pasientene hadde adenokarsinomhistologi (74 %), 10% hadde kjent EGFR-mutasjon, 0,2 % hadde kjente ALK-forandringer, 10 % hadde CNS-metastaser ved baseline og de fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (82 %). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Syttifem prosent (75 %) av pasientene hadde kun fått ett tidligere platinabasert terapiregime.

Det primære effektendepunktet var OS. De viktigste resultatene fra denne studien etter median oppfølging på 21 måneder for overlevelse er oppsummert i tabell 18. Kaplan-Meier-kurver for OS i ITT-populasjonen er vist i figur 15. Figur 16 oppsummerer resultatene for OS i ITT- og PD-L1-undergruppene, og demonstrerer nytte på OS med atezolizumab i alle undergrupper, inkludert de med PD-L1-ekspresjon < 1 % i TC og IC.

Tabell 18: Oppsummering av effekt i den primære analysepopulasjonen (uselekterte pasienter)* (OAK)

Effektendepunkt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
Primært effektendepunkt		
OS		
Antall dødsfall (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Median tid til hendelser (måneder)	13,8	9,6
95 % KI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Stratifisert [†] hasard ratio (95 % KI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-verdi**	0,0003	
12-måneders OS (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18-måneders OS (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Sekundære endepunkter		
Utpørvurdert PFS (RECIST v1.1)		
Antall hendelser (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Median varighet av PFS (måneder)	2,8	4,0
95 % KI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Stratifisert hasard ratio (95 % KI)	0,95 (0,82, 1,10)	
Utpørvurdert ORR (RECIST v1.1)		
Antall respondere (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % KI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
Utpørvurdert DOR (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Median i måneder	16,3	6,2
95 % KI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av objektiv respons, NE = ikke estimerbart, ORR = objektiv responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

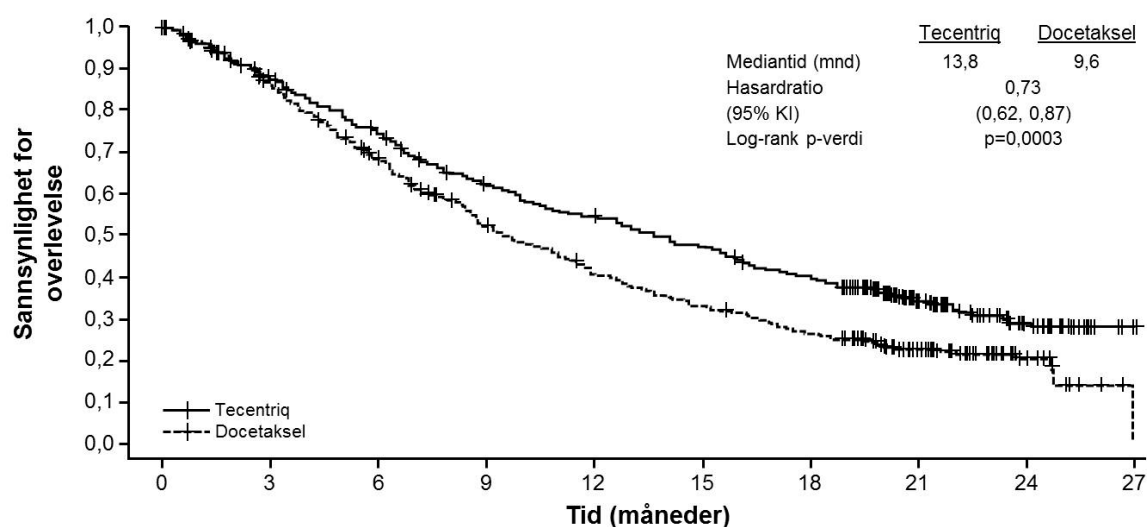
*Den primære analysepopulasjonen består av de 850 første randomiserte pasientene

‡Stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumorinfiltrerende immunceller, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi

** Basert på stratifisert log-rank test

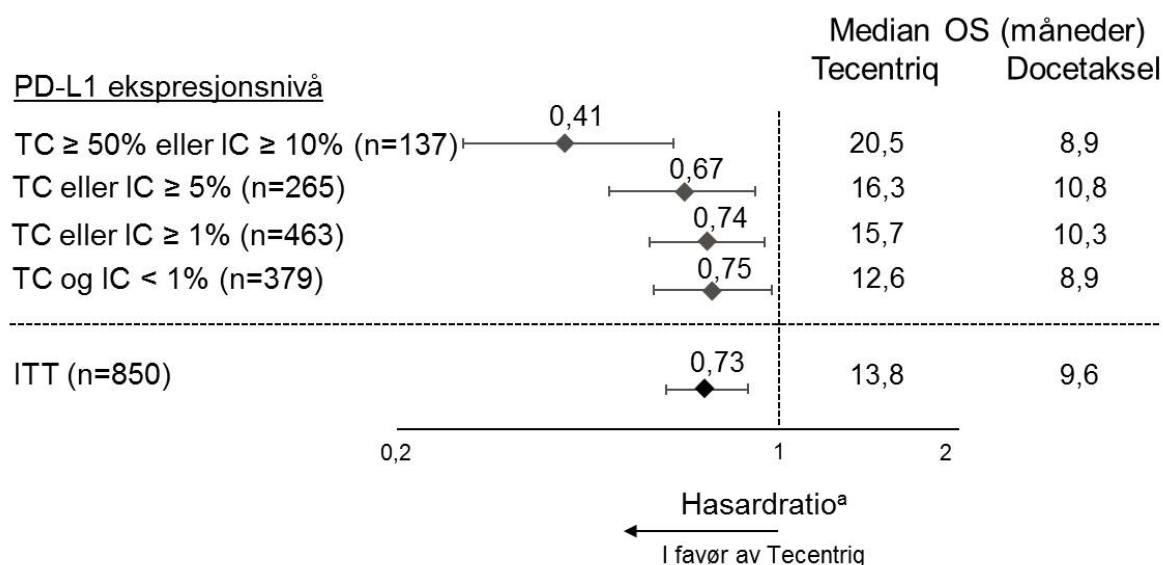
***Basert på Kaplan-Meier-estimat

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i den primære analysepopulasjonen (uselekterte) (OAK)



Hasardratio er estimert basert på en stratifisert Cox-modell, p-verdi er estimert basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 16: Forest-plot for total overlevelse etter PD-L1-ekspressjon i den primære analysepopulasjonen (OAK)^a



^a Stratifisert HR for ITT og TC eller IC ≥ 1 %. Ustratifisert HR for andre eksplorative undergrupper.

En forbedring av OS ble sett med atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos både pasienter med adenokarsinom NSCLC (hasard ratio [HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; median OS på 15,6 vs. 11,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter med plateepitelkarsinom NSCLC (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; median OS på 8,9 vs. 7,7 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Den observerte forbedringen av OS ble demonstrert på tvers av alle pasientundergrupper, inkludert de med hjernemetastaser ved baseline (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; median OS på 20,1 vs. 11,9 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og pasienter som aldri hadde vært røykere (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; median OS på 16,3 vs. 12,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Imidlertid utviste ikke pasienter med EGFR-mutasjoner

forbedret OS med atezolizumab sammenlignet med docetaksel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; median OS på 10,5 vs. 16,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaksel).

Atezolizumab forlenget tid til forverring av pasientrapporterte brystmerter som målt med EORTC QLQ-LC13 sammenlignet med docetaksel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; median ikke nådd i noen av armene). Tid til forverring av andre lungekreftsymptomer (dvs. hoste, dyspné og smerter i arm/skulder) som målt med EORTC QLQ-LC13 var lik for atezolizumab og docetaksel. Disse resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av ublindet studiedesign.

POPLAR (GO28753): En randomisert fase II-studie hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som tidligere er behandlet med kjemoterapi

En internasjonal, multisenter, randomisert, åpen, kontrollert fase II-studie, POPLAR, ble utført hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC som hadde progresjon under eller etter et platinabasert regime, uavhengig av PD-L1-ekspresjon. Det primære effektutfallet var total overlevelse. Totalt 287 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten atezolizumab (1200 mg ved intravenøs infusjon hver 3. uke inntil tap av klinisk nytte) eller docetaksel (75 mg/m² ved intravenøs infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus inntil sykdomsprogresjon). Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-status i IC, antall tidligere kjemoterapiregimer og histologi. En oppdatert analyse med totalt 200 observerte dødsfall og en median oppfølging foroverlevelse på 22 måneder viste en median OS på 12,6 måneder hos pasienter behandlet med atezolizumab, versus 9,7 måneder hos pasienter behandlet med docetaksel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % vs. 14,7 % og median DOR var 18,6 måneder vs. 7,2 måneder for henholdsvis atezolizumab vs. docetaksel.

Småcellet lungekreft

Intravenøs formulering

IMpower133 (GO30081): Randomisert fase I/III studie hos pasienter med kjemoterapinaiv utbredt SCLC, i kombinasjon med karboplatin og etoposid

En fase I/III randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, IMpower133, ble utført for å vurdere effekten og sikkerheten av atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid hos pasienter med kjemoterapinaiv ES-SCLC.

Pasienter ble ekskludert hvis de hadde aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, en sykdomshistorie med autoimmun sykdom, fått administrert en levende, svekket vaksine de 4 siste ukene før randomisering, eller ved administrering av systemiske immunsupprimerende legemidler den siste uka før randomisering. Vurdering av tumor ble utført hver 6.uke de første 48 ukene etter syklus 1, dag 1, og deretter hver 9. uke. Pasienter som tilfredsstilte etablerte kriterier, og som samtykket til å bli behandlet utover sykdomsprogresjon, fikk utført tumorvurdering hver 6.uke fram til seponering av behandling.

Totalt 403 pasienter ble inkludert og randomisert (1:1) til å motta ett av doseringsregimene som er beskrevet i tabell 19. Randomisering ble stratifisert etter kjønn, ECOG funksjonsstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser.

Tabell 19: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower133)

Behandlings-regime	Induksjon (Fire 21-dagers sykluser)	Vedlikehold (21-dagers sykluser)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + karboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^aAtezolizumab ble administrert til tap av klinisk nytte, vurdert av utprøver

^bKarboplatin og etoposid ble administrert til 4 sykluser var fullført, eller til progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som oppstod først

^cEtoposid ble administrert på dag 1, 2 og 3 av hver syklus

Demografiske sykdomskarakteristika av studiepopulasjonen ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 64 år (variasjon: 26 til 90 år) med 10 % av pasientene $\geq$ 75 år. De fleste pasientene var menn (65 %) og hvite (80 %). 9 % hadde hjernemetastaser. De fleste pasientene var nåværende eller tidligere røykere (97 %). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (35 %) eller 1 (65 %).

Ved tidspunkt for primæranalysen, hadde pasientene en median oppfølging av overlevelse på 13,9 måneder. Det ble observert en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS) ved behandling med atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid sammenlignet med kontrollarmen (HR: 0,70, 95 % KI: 0,54, 0,91, median OS: 12,3 måneder vs. 10,3 måneder). I den eksplorative sluttanalysen av OS med lengre oppfølgingstid (median 22,9 måneder), var median OS for begge armene uendret sammenlignet med den primære interimanalysen av OS. Resultatene for primæranalysen av PFS, ORR og DOR, samt den eksplorative sluttanalysen av OS, er presentert i tabell 20. Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS er presentert i figur 17 og 18. Data for pasienter med hjernemetastaser var for begrensede til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Tabell 20: Oppsummering av effekt (IMpower133)

Hovedendepunkter for effekt	Arm A (Atezolizumab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Koprimære endepunkter		
OS analyse	n = 201	n = 202
Antall dødsfall (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Median tid til hendelse (måneder)	12,3	10,3
95 % KI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-verdi	0,015***	
12-måneders OS (%)	51,9	39,0
Utpøvervurdert PFS (RECIST v1.1)**	n = 201	n = 202
Antall hendelser (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Median varighet av PFS (måneder)	5,2	4,3
95 % KI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi	0,0170	
6-måneders PFS (%)	30,9	22,4
12-måneders PFS (%)	12,6	5,4
Andre endepunkter		
Utpøvervurdert ORR (RECIST 1.1)** ^	n = 201	n = 202
Antall respondere (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % KI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0.)
Antall med full respons (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Antall med delvis respons (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
Utpøvervurdert DOR (RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Median i måneder	4,2	3,9
95 % KI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = responsvarighet; OS = total overlevelse

[‡] Stratifisert etter kjønn og ECOG funksjonsstatus

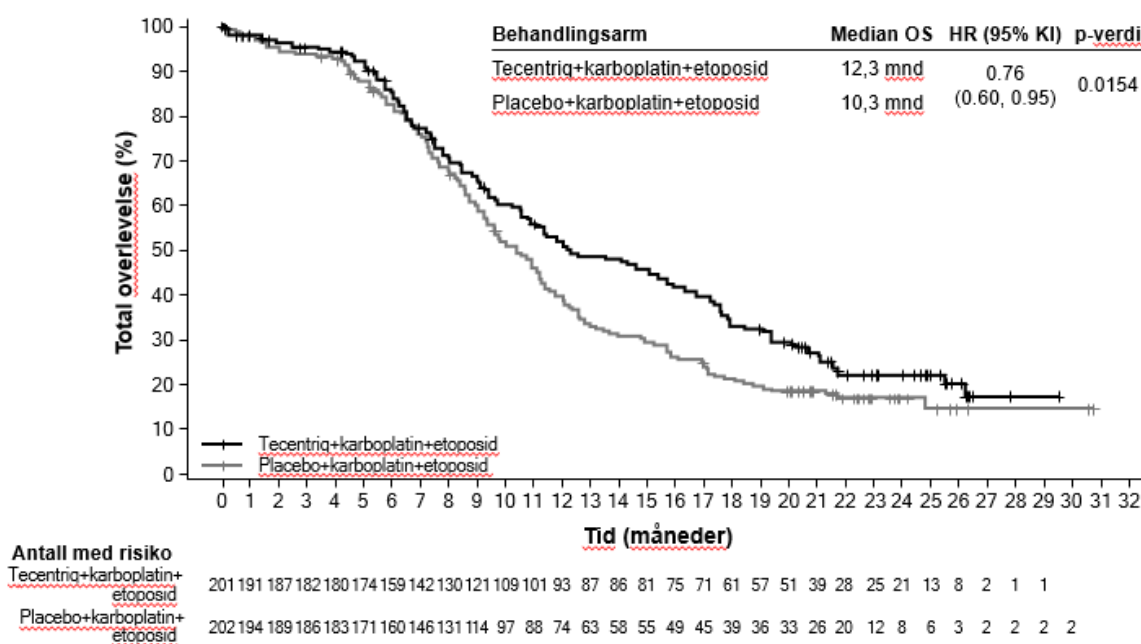
*Eksplorativ OS endelig analyse ved klinisk cut-off 24 januar 2019

**PFS, ORR og DOR analyser ved klinisk cut-off 24 april 2018

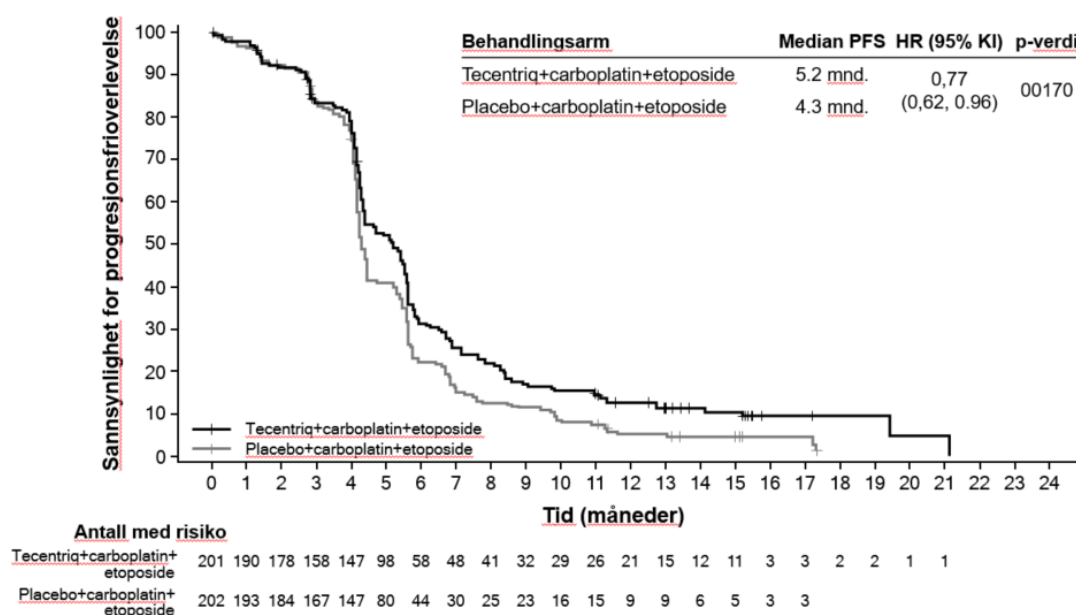
***For deskriptive formål

^Bekreftet ORR og DoR er eksplorative endepunkter

Figur 17: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse (IMpower133)



Figur 18: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (IMpower133)



Trippel-negativ brystkreft

Intravenøs formulering

IMpassion130 (WO29522): Randomisert klinisk fase III-studie hos TNBC-pasienter med lokalavanserte eller metastatiske tumorer som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sykdom

En fase III, dobbeltblindet, toarmet, multisenter, internasjonal, randomisert, placebokontrollert klinisk studie, IMpassion130, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC som ikke tidligere hadde mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. Pasientene måtte kunne kvalifisere for taksan som monoterapi (eksempelvis fravær av hurtig klinisk progresjon, livstruende viscerale metastaser eller

behov for rask symptom- eller sykdomskontroll) og ble ekskludert hvis de hadde mottatt neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi de siste 12 månedene, hadde en sykdomshistorie med autoimmun sykdom, hadde mottatt en levende svekket vaksine de siste 4 ukene før randomisering, hadde tatt systemiske immunstimulerende midler de siste 4 ukene eller systemiske immundempende midler de siste 2 ukene før randomisering, eller hadde ubehandlede, symptomatiske eller kortikosteroidavhengige metastaser i hjernen. Vurdering av tumor ble utført hver 8. uke (± 1 uke) de første 12 månedene etter sykklus 1, dag 1, og deretter hver 12. uke (± 1 uke).

Totalt 902 pasienter ble innlemmet i studien og stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser, tidligere taksanbehandling, og etter PD-L1-ekspresjonsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC) (PD-L1-fargede tumorinfiltrerende immunceller [IC] $< 1\%$ av tumorområdet versus $\geq 1\%$ av tumorområdet) målt med VENTANA PD-L1 (SP142)-analysen.

Pasienter ble randomisert til å motta atezolizumab 840 mg eller placebo med intravenøse infusjoner på dag 1 og 15 av hver 28-dagers syklus, pluss nab-paklitaksel (100 mg/m^2) administrert med intravenøse infusjoner på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus. Pasienter mottok behandling fram til radiografisk sykdomsprogresjon etter RECIST v1.1, eller til uakseptabel toksisitet. Behandling med atezolizumab kunne fortsette når nab-paklitaksel ble seponert grunnet uakseptabel toksisitet. Median antall behandlingssykluser var 7 for atezolizumab og 6 for nab-paklitaksel i hver behandlingsarm.

Demografiske og sykdomskaraktistika av studiepopulasjonen ved baseline var godt balansert mellom behandlingsarmene. De fleste pasientene var kvinner (99,6 %), 67,5 % var hvite og 17,8 % asiatiske. Median alder var 55 år (variasjon: 20-86). ECOG funksjonsstatus ved baseline var 0 (58,4 %) eller 1 (41,3 %). Totalt 41 % av de inkluderte pasientene hadde PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, 27 % hadde levermetastaser og 7 % hadde asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline. Omtrent halvparten av pasientene hadde fått et taksan (51 %) eller antracyklin (54 %) som (neo)adjuvant behandling. Generelt var pasientdemografien og tumorsykdom ved baseline hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ representativ for studiepopulasjonen som helhet.

De koprime effektendepunktene inkluderte utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen og hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ etter RECIST v1.1, i tillegg til total overlevelse (OS) i ITT-populasjonen og hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$. Sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR) etter RECIST v1.1.

PFS-, ORR- og DOR-resultater fra IMpassion130 for pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ ved tidspunktet for den endelige PFS-analysen med en median oppfølging på 13 måneder, er oppsummert i tabell 21 med Kaplan-Meier-kurver for PFS i figur 19. Pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ viste ikke forbedret PFS når atezolizumab ble gitt i tillegg til nab-paklitaksel (HR på 0,94, 95 % KI 0,78, 1,13).

Den endelige OS-analysen ble utført hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ med en median oppfølging på 19,12 måneder. OS-resultatene er presentert i tabell 21 og Kaplan-Meier-kurver i figur 20. Pasienter med PD-L1-ekspresjon $< 1\%$ viste ikke forbedret OS når atezolizumab ble gitt i tillegg til nab-paklitaksel (HR på 1,02, 95 % KI 0,84, 1,24).

Eksplorative undergruppe-analyser ble utført hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, hvor man undersøkte tidligere (neo)adjuvant behandling, BRCA1/2-mutasjon og asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline.

Hos pasienter som tidligere hadde fått (neo)adjuvant behandling ($n = 242$), var hasard ratio for primær (endelig) PFS 0,79 og for endelig OS 0,77. Hos pasienter som ikke hadde fått tidligere (neo)adjuvant behandling ($n = 127$), var hasard ratio for primær (endelig) PFS 0,44 og for endelig OS 0,54.

Av de 614 pasientene som ble undersøkt i IMpassion130-studien, var 89 (15 %) bærere av patogene BRCA1/2-mutasjoner. Fra PD-L1+/BRCA1/2-mutant undergruppen fikk 19 pasienter atezolizumab pluss nab-paklitaksel, og 26 fikk placebo pluss nab-paklitaksel. Basert på eksplorativ analyse og med

anerkjennelse av det lille pasientutvalget, ser tilstedeværelse av BRCA1/2-mutasjon ikke ut til å påvirke den kliniske nytten i forhold til PFS av atezolizumab og nab-paklitaksel.

Det var ingen evidens for effekt hos pasienter med asymptomatiske hjernemetastaser ved baseline, men antallet behandlede pasienter var lavt. Median PFS var 2,2 måneder i atezolizumab pluss nab-paklitaksel-armen (n = 15), sammenlignet med 5,6 måneder i placebo pluss nab-paklitaksel-armen (n = 11) (HR 1,40, 95 % KI 0,57, 3,44).

Tabell 21: Oppsummering av effekt hos pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % (IMpassion130)

Hovedendepunkter effekt	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
<i>Primære effektendepukter</i>	n = 185	n = 184
<i>Utprøverburdert PFS (RECIST v1.1) – Primæranalyse³</i>		
Antall hendelser (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,5	5,0
95 % KI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-verdi ¹	<0,0001	
12-måneders PFS (%)	29,1	16,4
<i>Utprøverburdert PFS (RECIST v1.1) – Oppdatert eksplorativ analyse⁴</i>		
Antall hendelser (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Median varighet av PFS (måneder)	7,5	5,3
95 % KI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,63 (0,50-0,80)	
p-verdi ¹	<0,0001	
12-måneders PFS (%)	30,3	17,3
<i>OS^{1,2,5}</i>		
Antall dødsfall (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Median tid til hendelsene (måneder)	25,4	17,9
95 % KI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Stratifisert hasard ratio‡ (95 % KI)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Sekundære og eksplorative endepunkter</i>		
<i>Utprøverburdert ORR (RECIST 1.1)³</i>	n = 185	n = 183
Antall respondere (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 % KI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Antall med komplett respons (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Antall med delvis respons (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Antall med stabil sykdom	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

Hovedendepunkter effekt	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
Utprøvervurdert DOR³	n = 109	n = 78
Median i måneder	8,5	5,5
95 % KI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Basert på stratifisert log-rank test.

2. OS-sammenligninger mellom behandlingsarmene hos pasienter med PD-L1-ekspressjon $\geq 1\%$ ble ikke formelt utført, som etter det pre-spesifiserte analysehierarkiet.

3. Ved endelig analyse for PFS, ORR, DOR og første interimanalyse for OS ved klinisk cut-off 17. april 2018.

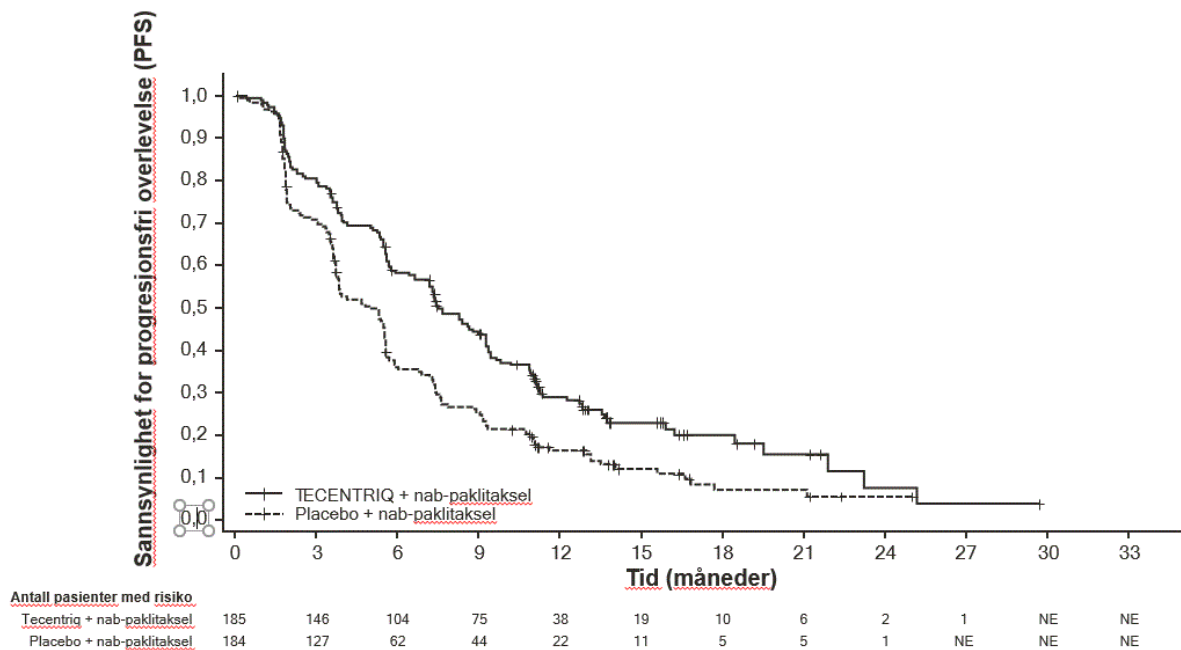
4. Ved eksplorativ PFS-analyse ved klinisk cut-off 2. januar 2019.

5. Ved endelig OS analyse ved klinisk cut-off 14. april 2020.

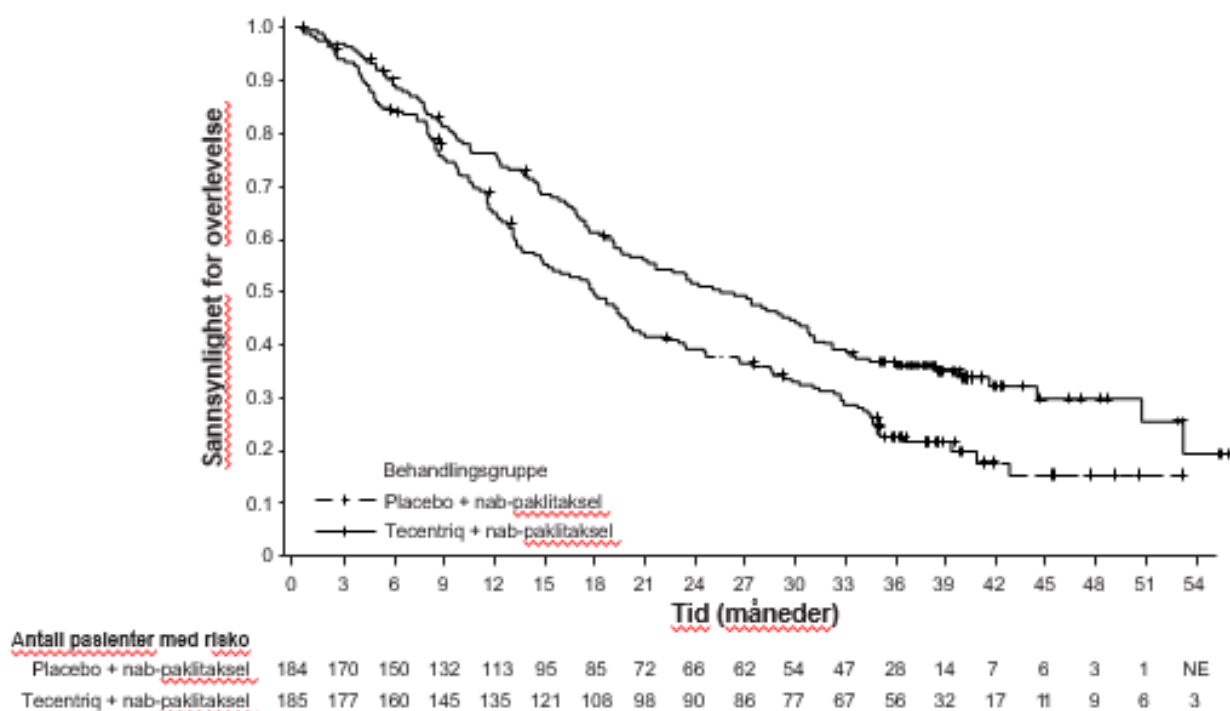
[‡] Stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser, og etter tidligere taksanbehandling.

PFS = progresjonsfri overlevelse; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsrate; DOR = varighet av respons; OS = total overlevelse, NE = ikke estimerbar

Figur 19: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspressjon $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Figur 20: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Tid til forverring av pasientrapportert total helsestatus/helserelatert livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 (en vedvarende ≥ 10 poengs forverring fra status ved baseline), var tilsvarende i behandlingsgruppene. Dette indikerer at alle pasientene opprettholdt sin baseline HRQoL i en tilsvarende tidsperiode.

Hepatocellulært karsinom

Intravenøs formulering

IMbrave150 (YO40245): En randomisert fase III-studie i kombinasjon med bevacizumab hos pasienter med inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling

En randomisert, multisenter, internasjonal, åpen fase III-studie, IMbrave150, ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk og/eller inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling. Totalt ble 501 randomisert (2:1) til å få enten 1200 mg atezolizumab administrert som intravenøs infusjon sammen med 15 mg/kg bevacizumab hver 3. uke eller 400 mg sorafenib oralt 2 ganger daglig. Randomiseringen ble stratifisert etter geografi, makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning, α -fetoprotein (AFP) ved baseline og ECOG funksjonsstatus. Pasienter i begge behandlingsarmene fikk behandling inntil tap av klinisk nytteverdi eller uakseptabel toksisitet. Pasientene kunne slutte med enten atezolizumab eller bevacizumab (f.eks. på grunn av bivirkninger) og fortsette på monoterapi til tap av klinisk nytteverdi eller uakseptabel toksisitet assosiert med monoterapien.

Studien inkluderte voksne pasienter med sykdom som ikke var mottakelig for eller utviklet seg etter kirurgiske og/eller lokoregionale behandlinger, med Child-Pugh A, ECOG 0/1 og som ikke tidligere har blitt behandlet med systemisk behandling. Blødning (inkl. fatale hendelser) er en kjent bivirkning med bevacizumab og blødning i øvre del av mage-tarmkanalen er en vanlig og livstruende komplikasjon hos pasienter med HCC. Det var derfor krav om at pasientene skal ha blitt undersøkt for tilstedeværelse av varices innen 6 måneder før behandling, og at pasientene ble ekskludert fra studien

hvis de fikk variceblødninger innen 6 måneder før behandling, ubehandlet eller ufullstendig behandlet varice med blødning eller høy risiko for blødning. For pasienter med aktiv hepatitt B var det krav om HBV DNA < 500 IE/ml innen 28 dager før studiebehandling ble startet og standard anti-HBV-behandling i minst 14 dager før studietilgang og for studiens lengde.

Pasientene ble også ekskludert hvis de hadde moderate eller alvorlige ascites, sykdomshistorie med leverencefalopati, kjent fibrolamellær HCC, sarkomoid HCC, blandet (mixed) kolangiokarsinom og HCC, aktiv koinfeksjon av HBV og HCV, sykdomshistorie med autoimmun sykdom, fått administrert levende, svekket vaksine 4 uker før randomisering, fått administrert systemisk immunstimulerende midler 4 uker eller systemisk immunsuppressive legemidler 2 uker før randomisering, ubehandlet eller kortikosteriodavhengig hjernemetastase. Undersøkelse av tumor ble utført hver 6. uke i de første 54 ukene etter sykklus 1, dag 1, deretter hver 9. uke.

Demografiske og sykdomskaraktetistika ved baseline var jevnt balansert mellom behandlingsarmene. Median alder var 65 år (varierte fra 26 til 88 år) og 83 % av pasientene var menn. Flertallet av pasientene var asiater (57 %) og hvite (36 %). Førti prosent (40 %) kom fra Asia (unntatt Japan), mens 60 % var fra resten av verden. Omtrent 75 % av pasientene hadde makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning og 37 % hadde AFP $\geq$ 400 ng/ml ved baseline. ECOG funksjonsstatus var 0 (62 %) eller 1 (38 %) ved baseline. Primær risikofaktor for utvikling av HCC var hepatitt B virusinfeksjon hos 48 % av pasientene, hepatitt C virusinfeksjon hos 22 % av pasientene og non-viral sykdom hos 31 % av pasientene. HCC ble kategorisert med «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) stadie C hos 82 % av pasientene, stadie B hos 16 % av pasientene og stadie A hos 3 % av pasientene.

Det koprimære effektendepunktet var OS og IRF-vurdert PFS i henhold til RECIST v1.1. Pasientene hadde median oppfølging på 8,6 måneder for overlevelse ved primær analyse. Dataene viste en statistisk signifikant forbedring i OS og IRF-vurdert PFS per RECIST v1.1 med atezolizumab + bevacizumab sammenliknet med sorafenib. Statistisk signifikant forbedring ble også sett i objektiv responsrate (ORR) av IRF per RECIST v1.1 og HCC modifisert RECIST (mRECIST). De viktigste resultatene fra primæranalysen er oppsummert i tabell 22.

En oppdatert deskriptiv effektanalyse ble utført med en median oppfølgingstid for overlevelse på 15,6 måneder. Median OS var 19,2 måneder (95 % KI: 17,0, 23,7) i atezolizumab + bevacizumab armen versus 13,4 måneder (95 % KI: 11,4, 16,9) i sorafenib armen med HR på 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,85). Median IRF-vurdert PFS per RECIST v1.1 var 6,9 måneder (95 % KI: 5,8, 8,6) i atezolizumab + bevacizumab armen versus 4,3 måneder (95 % KI: 4,0, 5,6) i sorafenib armen med HR på 0,65 (95 % KI: 0,53, 0,81).

IRF-vurdert ORR per RECIST v1.1 var 29,8 % (95 % KI: 24,8, 35,0) i atezolizumab + bevacizumab armen og 11,3 % (95 % KI: 6,9, 17,3) i sorafenib armen. Median IRF-vurdert responsvarighet (DOR) per RECIST v1.1 hos bekreftede respondere var 18,1 måneder (95 % KI: 14,6, NE) i atezolizumab + bevacizumab armen sammenliknet med 14,9 måneder (95 % KI: 4,9, 17,0) i sorafenib armen.

Kaplan-Meier-kurver for OS (oppdatert analyse) og PFS (primæranalyse) er presentert i henholdsvis figur 21 og 22.

Tabell 22: Oppsummering av effekt (IMbrave150 primæranalyse)

Effektendepunkt	atezolizumab + bevacizumab	sorafenib
OS	n = 336	n = 165
Antall dødsfall (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Median tid til hendelse (måneder)	NE	13,2
95 % KI	(NE , NE)	(10,4 , NE)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,58 (0,42 , 0,79)	
p-verdi ¹	0,0006	
6-måneders OS (%)	84,8%	72,3 %
IRF-vurdert PFS, RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Antall hendelser (%)	197 (58,6 %)	109 (65,1 %)
Median varighet av PFS (måneder)	6,8	4,3
95 % KI	(5,8 , 8,3)	(4,0 , 5,6)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95 % KI)	0,59 (0,47 , 0,76)	
p-verdi ¹	< 0,0001	
6-måneders PFS	54,5 %	37,2 %
IRF-vurdert ORR, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Antall bekreftede respondere (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95 % KI	(22,5 , 32,5)	(7,4 , 18,0)
p-verdi ²	< 0,0001	
Antall med komplett respons (%)	18 (5,5 %)	0
Antall med delvis respons (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Antall med stabil sykdom (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
IRF-vurdert DOR, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Median i måneder	NE	6,3
95 % KI	(NE, NE)	(4,7 , NE)
Intervall (måned)	(1,3+ , 13,4+)	(1,4+ , 9,1+)
IRF-vurdert ORR, HCC mRECIST	n = 325	n = 158
Antall bekreftede respondere (%)	108 (33,2%)	21 (13,3 %)
95 % KI	(28,1 , 38,6)	(8,4 , 19,6)
p-verdi ²	<0,0001	
Antall med komplett respons (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Antall med delvis respons (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Antall med stabil sykdom (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
IRF-vurdert DOR, HCC mRECIST	n = 108	n = 21
Median i måneder	NE	6,3
95 % KI	(NE, NE)	(4,9 , NE)
Intervall (måned)	(1,3+ , 13,4+)	(1,4+ , 9,1+)

[‡] Stratifisert etter geografi (Asia eks. Japan vs resten av verden), macrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær), og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) ved baseline

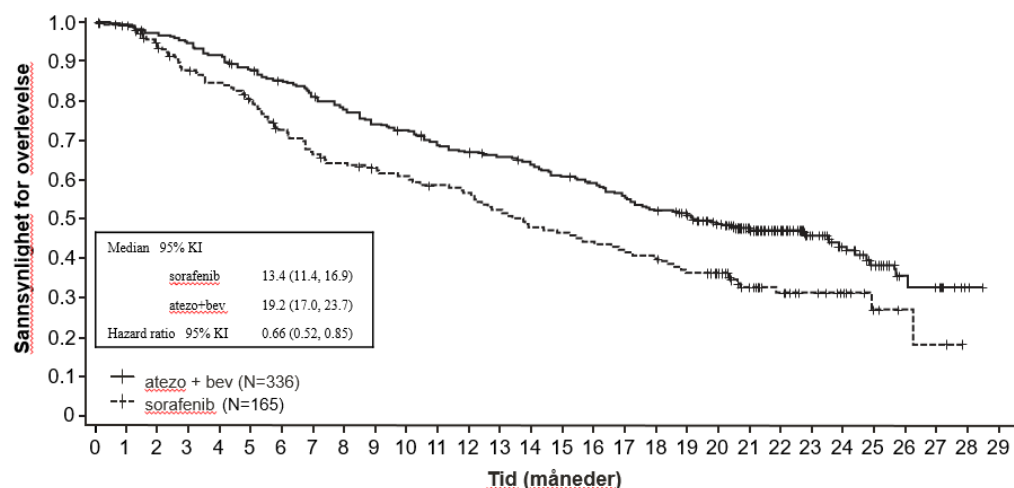
1. Basert på tosidet stratifisert log-rank test

2. Nominal p-verdi basert på tosidet Cochran-Mantel-Haenszel test

+ Angir en sensurert verdi

PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1, HCC mRECIST = Modifisert RECIST vurdering for hepatocellulær karsinoma, KI = konfidensintervall, ORR = objektiv responsrate, DOR = varighet av respons, OS = total overlevelse, NE = ikke estimerbart

Figur 21: Kaplan-Meier-kurve for OS i ITT populasjon (IMbrave150 oppdatert analyse)

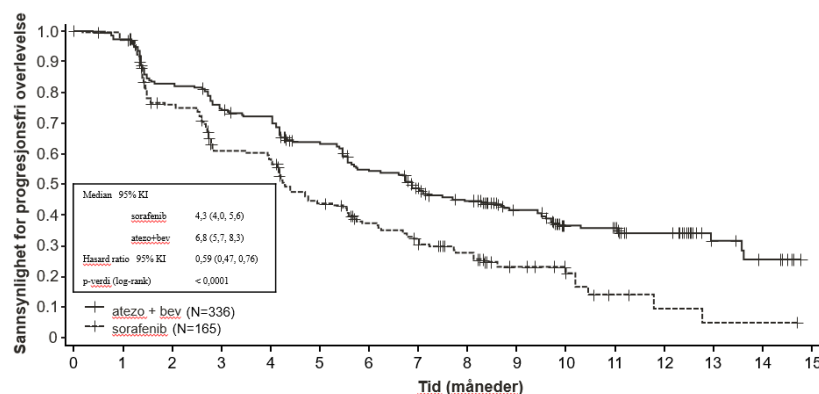


Antall pasienter med risiko

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		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

Hazard ratio er fra stratifisert analyse. Stratifiseringsfaktorer inkluderer geografiske områder (Asia ekskludert Japan vs. resten av verden), makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) ved screening per IxRS.

Figur 22: Kaplan-Meier-kurve for IRF-PFS per RECIST v1.1 i ITT populasjon (IMbrave150 primæranalyse)



Antall pasienter med risiko

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

Hazard ratio og p-verdi er fra stratifisert analyse.

Stratifiseringsfaktorer inkluderer geografi (Asia ekskludert Japan vs. resten av verden), makrovaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) ved screening per IxRS.

Effekt hos eldre

Totalt sett ble det ikke observert noen forskjeller i effekt mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter som fikk atezolizumab som monoterapi. I studien IMpower150 var alder ≥ 65 år forbundet med redusert effekt av atezolizumab hos pasienter som fikk atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel.

I studiene IMpower150, IMpower133, IMpower110 og IMscin001 var dataene for pasienter ≥ 75 år for begrensete til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Intravenøs formulering

En tidlig fase, multisenter, åpen studie ble utført med pediatriske pasienter (< 18 år, n = 69) og unge voksne pasienter (18-30 år, n = 18) med residiverte eller progressive solide tumorer, og med Hodgkins og non-Hodgkins lymfom. Formålet med studien var å evaluere sikkerheten og farmakokinetikken til atezolizumab. Pasientene ble behandlet med 15 mg/kg atezolizumab intravenøst hver 3. uke (se pkt. 5.2).

Subkutan formulering

Ingen dedikerte studier av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er utført hos pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Modellpredikerte eksponeringsmålinger av atezolizumab etter administrering av 1875 mg subkutan Tecentriq hver 3. uke og intravenøs atezolizumab (1200 mg hver 3. uke) i IMscin001-studien er vist i tabell 23.

Atezolizumab syklus 1 C_{trough} (dvs. pre-dose syklus 2) viste non-inferiority av atezolizumab i form av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning i forhold til intravenøs atezolizumab, med en geometrisk gjennomsnittsratio (GMR) på 1,05 (90 % KI: 0,88 – 1,24).

GMR for syklus 1 modellpredikert for AUC fra 0 til 21 dager (AUC_{0-21d}) var 0,87 (90 % KI: 0,83 – 0,92).

Det maksimale systemiske akkumuleringsforholdet etter 1875 mg Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning, hver 3. uke er 2,2.

Modellpredikert C_{trough} og AUC ved steady state var sammenlignbare for subkutan Tecentriq og intravenøs atezolizumab (se tabell 23). En farmakokinetisk analyse antyder at steady state oppnås etter 6 til 9 uker med gjentatt dosering.

Tabell 23: Atezolizumab modellpredikert eksponering (geometrisk gjennomsnitt med 5. – 95. persentiler) etter subkutan eller intravenøs administrering av atezolizumab

Parameter	Subkutan Tecentriq	Intravenøs Atezolizumab
C_{trough} ved steady state ^a (mikrog/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC ved steady state ^a (mikrog/ml•dag)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^a Modellpredikert eksponering basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse

Absorpsjon

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning administreres som en subkutan injeksjon.

Basert på populasjons-PK-analyse av syklus 1-data fra den randomiserte andelen av IMscin001-studien, var absolutt biotilgjengelighet 61 %, og førsteordens absorpsjonshastighet (K_a) er 0,37 (1/dag).

Atezolizumabs geometriske gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjon (C_{max}) var 189 mikrog/ml, og median tid til maksimal serumkonsentrasjon (T_{max}) var 4,5 dager.

Distribusjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at for en typisk pasient er distribusjonsvolumet i det sentrale kompartiment 3,28 liter. Ved steady-state er volumet 6,91 liter.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av atezolizumab er ikke direkte undersøkt. Antistoffer blir hovedsakelig nedbrutt ved katabolisering.

Eliminasjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerer at clearance av atezolizumab er 0,200 liter/dag og typisk terminal eliminasjonshalveringstid er 27 dager.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetikk og eksponering-respons-analyser har alder (21-89 år), region, etnisitet, nedsatt nyrefunksjon, lett nedsatt leverfunksjon, grad av PD-L1-ekspresjon eller ECOG funksjonsstatus ingen effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Kroppsvekt, kjønn, positiv ADA-status, albuminnivå og tumorbyrde har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til atezolizumab. Ingen dosejusteringer anbefales.

Eldre

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos eldre pasienter. Effekten av alder på farmakokinetikken til atezolizumab ble vurdert i en populasjons-PK analyse. Alder ble ikke identifisert som en signifikant kovariat som påvirket PK til intravenøs atezolizumab basert på pasienter i alderen 21 - 89 år (n = 472) med en median alder på 62 år. Ingen klinisk relevant forskjell ble observert i farmakokinetikken til atezolizumab blant pasienter < 65 år (n = 274), pasienter mellom 65-75 år (n = 152) og pasienter > 75 år (n = 46) (se pkt. 4.2).

Det ble ikke observert noen klinisk relevant forskjell i PK til subkutan atezolizumab blant pasienter < 65 år (n = 138), pasienter mellom 65 og 75 år (n = 89), og pasienter > 75 år (n = 19).

Pediatrisk populasjon

Det foreligger farmakokinetiske resultater fra en tidlig fase, multisenter, åpen studie som ble utført med pediatriske pasienter (< 18 år, n = 69) og unge voksne pasienter (18-30 år, n = 18). Intravenøs atezolizumab clearance og distribusjonsvolum var tilsvarende hos pediatriske pasienter som fikk 15 mg/kg som hos unge voksne pasienter som fikk 1200 mg intravenøs atezolizumab hver 3. uke, korrigert for kroppsvekt. Det var en tendens til at eksponeringen ble lavere hos pediatriske pasienter ettersom kroppsvekten ble lavere. Disse forskjellene var ikke forbundet med reduksjon av atezolizumabkonsentrasjoner til under terapeutisk målkonsentrasjon. Data fra barn < 2 år er begrensede, og det kan derfor ikke trekkes noen klare konklusjoner.

Ingen dedikerte studier av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er utført hos pediatriske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen ble det ikke sett noen klinisk relevant forskjell i clearance av intravenøs atezolizumab hos pasienter med lett (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m², n = 208) eller moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m², n = 116) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73 m², n = 140) nyrefunksjon. Kun et fåtall pasienter hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR

15-29 ml/min/1,73 m², n = 8) (se pkt. 4.2). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

Ingen klinisk relevante forskjeller i clearance av subkutan atezolizumab ble funnet hos pasienter med lett (eGFR 60 til 89 ml/min/1,73 m²; n = 111) eller moderat (eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²; n = 32) nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med pasienter med normal (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73 m²; n = 103) nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det har ikke blitt utført egne studier med atezolizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I den populasjonsfarmakokinetiske analysen var det ingen klinisk relevante forskjeller i clearance av intravenøst eller subkutan administrert atezolizumab observert hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 × til 1,5 × ULN og enhver ASAT) sammenliknet med pasienter med normal leverfunksjon (bilirubin ≤ ULN og ASAT ≤ ULN). Det foreligger ingen data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 × ULN og enhver ASAT). Nedsatt leverfunksjon ble definert i henhold til kriteriene til National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) og ble brukt for å klassifisere grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 × ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken til atezolizumab er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier for å fastslå det karsinogene potensialet til atezolizumab.

Mutagenisitet

Det har ikke blitt utført mutagenisitetsstudier for å fastslå det mutagene potensialet til atezolizumab. Monoklonale antistoffer er imidlertid ikke forventet å endre DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier med atezolizumab. Imidlertid var undersøkelse av kjønnsorganer til cynomolgus-aper hos både hanner og hunner inkludert i den kroniske toksisitetstudien. Ukentlig administrering av intravenøs atezolizumab til hunnaper med et estimert AUC omtrent 6 ganger AUC hos pasienter som får anbefalt dose resulterte i en irregulær menstruasjonssyklus og mangel på nyformede corpora lutea i ovariene, som var reversibelt. Det var ingen effekt på de kjønnsorganene hos hanner.

Teratogenitet

Ingen reproduksjonsstudier eller teratogenitetsstudier har blitt utført med atezolizumab på dyr. Dyrestudier har vist at hemming av PD-L1/PD-1-signalveien kan føre til immunmediert frastøting av fosteret, med fosterdød som resultat. Administrering av atezolizumab kan skade fosteret, herunder embryo-føtal letalitet.

Subkutan formulering

Hyaluronidase finnes i de fleste vev i menneskekroppen. Ikke-kliniske data for rekombinant human hyaluronidase viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering inkludert sikkerhetsfarmakologiske endepunkter. Reproduksjonstoksikologiske studier med rHuPH20 viste embryoføtal toksisitet hos mus ved høy systemisk eksponering, men viste ikke teratogen potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

Eddiksyre

L-metionin

Polysorbat 20

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Klargjort sprøyte

Etter overføring fra hetteglasset til sprøyten, er Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fysisk og kjemisk stabil i opptil 30 dager fra klargjøringstidspunktet ved 2 °C til 8 °C og i opptil 8 timer ved ≤ 30 °C i diffust dagslys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre tilberedning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter klargjøring av sprøyten, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med en butylgummipropp og aluminiumsforsegling med en fiolett «flip-off» plasthette. Hetteglasset inneholder 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av sprøyten

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning skal inspiseres visuelt før administrering for å sikre at det ikke er partikler eller misfarging.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er en bruksklar oppløsning som IKKE skal fortynnes eller blandes med andre legemidler. Skal ikke ristes.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk og skal tilberedes av helsepersonell.

Det har ikke blitt observert noen uforlikeligheter mellom Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning og polypropylen (PP), polykarbonat (PC), rustfritt stål (SS), polyvinylklorid (PVC) eller polyuretaner (PU).

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning inneholder ikke antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler.

- Ta hetteglasset ut av kjølelageret og la oppløsningen nå romtemperatur.
- Trekk opp hele innholdet av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fra hetteglasset med en steril sprøyte og overføringskanyler (18G anbefales).
- Fjern overføringsnålen og fest et subkutan infusjonssett (f.eks. med vinger/sommerfugl) som inneholder en 23-25G kanyler i rustfritt stål for injeksjon. Bruk et s.c.-infusjonssett for administrering hvor restvolum IKKE overstiger 0,5 ml.
- Klargjør (prime) den subkutane infusjonsslangen med legemiddelløsningen for å fjerne luften i infusjonsslangen og stopp før væsken når nålen.
- Forsikre deg om at sprøyten inneholder nøyaktig 15 ml av oppløsningen etter klargjøring/priming og utstøting av overflødig volum fra sprøyten.
- Administrer umiddelbart for å unngå tilstopping av nålen. IKKE oppbevar den klargjorte sprøyten som er festet til det allerede primede s.c.-infusjonssettet.

Hvis dosen ikke administreres umiddelbart, se «Oppbevaring av sprøyten» nedenfor.

Oppbevaring av sprøyten

- Hvis dosen ikke skal administreres umiddelbart, bruk aseptisk teknikk og trekk opp hele innholdet av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fra hetteglasset og inn i sprøyten for å ta hensyn til dosevolumet (15 ml) og primingvolumet for det subkutane infusjonssettet. Bytt ut overføringsnålen med en sprøytelukkerhette. IKKE fest til et subkutan infusjonssett for så å oppbevare det.
- Hvis sprøyten er oppbevart i kjøleskap, la sprøyten nå romtemperatur før administrasjon.

Destruksjon

Utslipp av Tecentriq til miljøet skal begrenses. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1220/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2017

Dato for siste fornyelse: 25. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
SVEITS

og

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
TYSKLAND

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
TYSKLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Tecentriq i hvert enkelt medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) bli enig med den nasjonale legemiddelmyndighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder og ethvert annet aspekt ved materiellet.

Opplæringsprogrammet har til hensikt å øke bevisstheten og gi informasjon om tegn og symptomer på bestemte viktige identifiserte risikoer for atezolizumab, inkludert bestemte immunmedierte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner, og hvordan håndtere dem.

MT-innehaver skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Tecentriq er markedsført, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke Tecentriq, ha tilgang til/få tildelt følgende opplæringspakke:

- Pasientkort

Pasientkort skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Kort introduksjon om atezolizumab (indikasjon og hensikten med dette verktøyet)
- Informasjon om at atezolizumab kan gi alvorlige bivirkninger under eller etter behandling, som må behandles med en gang
- Beskrivelse av hovedtegn og symptomer for følgende bekymringer vedrørende sikkerhet og en påminnelse om viktigheten av å informere deres behandlende lege umiddelbart dersom symptomene opptrer, vedvarer eller blir verre:
 - Immunmediert hepatitt
 - Immunmediert pneumonitt
 - Immunmediert kolitt
 - Immunmediert pankreatitt
 - Immunmedierte endokrinopati (diabetes melitus type 1, hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt og hypofysitt)
 - Immunmedierte nevropatier, (Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom/myasthenia gravis, facialisparese)
 - Immunmediert myelitt
 - Immunmediert meningoencefalitt
 - Immunmediert myokarditt
 - Immunmediert nefritt
 - Immunmediert myositt
 - Immunmedierte perikardiale sykdommer
 - Hemofagocytisk lymfohistiocytose
 - Infusjonsrelaterte reaksjoner
- Advarsel til pasienter vedrørende viktigheten av å konsultere legen sin umiddelbart hvis de utvikler noen av de listede tegnene eller symptomene og viktigheten av ikke å prøve å behandle dem selv.
- Påminnelse om å ha med seg pasientkortet til enhver tid, og vise det til alt helsepersonell som skal behandle dem.
- Kortet skal også ha plass til å legge inn kontaktinformasjonen til legen, og inkludere en advarsel til helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid inkludert nødtilfeller, om at pasienten bruker Tecentriq.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tecentriq 840 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 14 ml konsentrat inneholder 840 mg atezolizumab
Etter fortynning skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnede løsningen være mellom
3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
840 mg/14 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Hetteglasset skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/17/1220/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tecentriq 840 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

840 mg/14 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 1200 mg atezolizumab
Etter fortynning skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnete løsningen være mellom
3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1200 mg/20 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Hetteglasset skal ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/17/1220/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
atezolizumab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1200 mg/20 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tecentriq 1875 mg injeksjonsvæske, oppløsning
atezolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass inneholder 1875 mg atezolizumab i 15 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, eddiksyre, L-metionin, polysorbat 20, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1875 mg/15 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke rist hetteglasset.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1220/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tecentriq 1875 mg injeksjonsvæske, oppløsning
atezolizumab
Kun til subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til subkutan bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1875 mg/15 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tecentriq 840 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Tecentriq 1200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

atezolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har pasientkortet med deg under behandlingen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tecentriq
3. Hvordan du får Tecentriq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Tecentriq oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot

Hva Tecentriq er

Tecentriq er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet atezolizumab.

- Det tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer.
- Et monoklonalt antistoff er en type protein som er designet for å gjenkjenne og binde seg til et spesifikt mål i kroppen.
- Dette antistoffet kan hjelpe immunsystemet ditt til å kjempe mot kreften din.

Hva Tecentriq brukes mot

Tecentriq brukes til voksne for å behandle:

- En type blærekreft som heter urotelialt karsinom
- En type lungekreft som heter ikke-småcellet lungekreft
- En type lungekreft som heter småcellet lungekreft
- En type brystkreft som heter trippel-negativ brystkreft
- En type leverkreft som heter hepatocellulært karsinom

Pasienter kan få Tecentriq når kreften har spredd seg til andre deler av kroppen eller har kommet tilbake etter tidligere behandling.

Pasienter kan få Tecentriq når lungekreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og behandling vil bli gitt etter operasjon og kjemoterapi. Behandling etter operasjon kalles adjuvant behandling.

Tecentriq kan gis sammen med andre kreftlegemidler. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget til andre kreftlegemidler som du får. Snakk med legen din hvis du har noen spørsmål om disse legemidlene.

Hvordan Tecentriq virker

Tecentriq virker ved å binde seg til et spesifikt protein i kroppen din kalt 'programmert celledød ligand-1 (PD-L1)'. Dette proteinet hemmer kroppens immunsystem (forsvar), som dermed beskytter kreftceller fra å bli angrepet av immunceller. Ved å feste seg til proteinet hjelper Tecentriq immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

2. Hva du må vite før du får Tecentriq

Du må ikke få Tecentriq

- dersom du er allergisk overfor atezolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq hvis du:

- har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- har blitt fortalt at kreften din har spredt seg til hjernen
- tidligere har hatt betennelse i lungene (kalt pneumonitt)
- har eller har hatt en kronisk virusinfeksjon i leveren, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller ervervet immunsviktsyndrom (aids)
- har en betydelig kardiovaskulær (hjerter) sykdom eller blodsykdommer eller organskade på grunn av utilstrekkelig blodstrøm
- har opplevd alvorlige bivirkninger av andre antistoffbehandlinger som hjelper immunsystemet ditt å angripe kreft
- har fått legemidler for å stimulere immunsystemet
- har fått legemidler for å undertrykke immunsystemet
- har fått en levende, svekket vaksine
- har fått legemidler for å behandle infeksjoner (antibiotika) de siste to ukene

Tecentriq virker på immunsystemet ditt. Det kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere hvis du har en autoimmun sykdom fra før (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppige oppblussinger av din autoimmune sykdom, som i de fleste tilfeller er milde.

Hvis noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Tecentriq kan forårsake noen bivirkninger som du umiddelbart må informere legen din om. De kan oppstå uker eller måneder etter at du fikk siste dose. Informer legen din umiddelbart hvis du merker noen av symptomene nedenfor:

- betennelse i lungene (pneumonitt): symptomer kan være nyoppstått eller forverret hoste, kortpustethet og brystmerter
- betennelse i leveren (hepatitt): symptomer kan være gulfarging av hud eller øyne, kvalme, oppkast, blødning eller blåmerker, mørk urin og magesmerter
- betennelse i tarmene (kolitt): symptomer kan være diaré (vandig, løs eller bløt avføring), blod i avføringen og magesmerter

- betennelse i skjoldbruskkjertelen, binyrene og hypofysen (hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt eller hypofysitt): symptomer kan være tretthet, vekttap, vektøkning, humørendringer, håravfall, forstoppelse, svimmelhet, hodepine, økt tørste, økt urinering og synsforandringer
- diabetes type 1, inkludert et alvorlig og noen ganger livstruende problem på grunn av syre i blodet fra diabetesen (diabetisk ketoacidose): symptomer kan være at du føler deg mer tørst eller sulten enn vanlig, behov for å urinere oftere, vekttap, tretthet eller har vanskeligheter med å tenke klart, pust som lukter søtt eller fruktig, en søt eller metallisk smak i munnen, eller en annen lukt av urinen eller svetten, kvalme eller oppkast, magesmerter, og dyp eller rask pust
- betennelse i hjernen (encefalitt) eller betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt): symptomer kan være nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, overfølsomhet for lys i øyne, forvirring og søvnighet
- betennelse eller andre problemer med nervene (nevropati): symptomer kan være svakhet i muskler i armer og ben eller ansiktsmuskler, dobbeltsyn, problemer med tale og tygging, nummenhet, og prikking i hender og føtter
- betennelse i ryggmargen (myelitt): symptomer kan være smerte, unormale opplevelser som nummenhet, prikking, kulde eller svie, svakhet i armer eller ben, og blære- og tarmproblemer
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt): symptomer kan være magesmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt): symptomer kan være kortpustethet, nedsatt toleranse for trening, at du føler deg trett, brystmerter, hevelse i ankler eller ben, uregelmessige hjerteslag og besvimelse
- betennelse i nyrene (nefritt): symptomer kan være endringer i mengde urin og fargen på urinen, smerter i bekkenet og hevelse i kroppen. Det kan føre til nyresvikt
- betennelse i musklene (myositt): symptomer kan omfatte muskelsvakhet, tretthet (fatigue) etter å ha gått eller stått, snubler eller faller og problemer med å svelge eller puste
- alvorlige reaksjoner forbundet med infusjonen (hendelser som oppstår under infusjonen eller innen én dag etter infusjonen) kan være feber, frysninger, kortpustethet og rødme (flushing)
- alvorlige hudreaksjoner (SCARs) som kan medføre utslett, kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer): symptomer er lignende som for myokarditt og kan inkludere brystmerter (vanligvis på fremsiden av brystet, skarp og forverres ved dype pust, og forbedring når man sitter oppreist og lener seg fremover ved tilfelle av betennelse i hjerteposen), hoste, ujevn hjerterytme, hovne ankler, bein eller mage, kortpustethet, fatigue og besvimelse
- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose). Symptomene kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslutt, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, blåmerker, nyreforandringer og hjerteproblemer

Hvis du legger merke til noen av symptomene ovenfor må du informere legen din umiddelbart.

Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler. Legen din kan:

- Gi deg andre legemidler for å forebygge komplikasjoner og redusere symptomene.
- Utsette å gi den neste dosen av Tecentriq.
- Stoppe behandlingen med Tecentriq.

Prøver og undersøkelser

Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt blodprøver av deg under behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi sikkerheten og effekten av Tecentriq ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tecentriq

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet og prevensjon

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du vil ikke få Tecentriq hvis du er gravid, med mindre legen anser det som nødvendig. Dette er fordi effekten av Tecentriq hos gravide kvinner ikke er kjent. Det kan muligens skade det ufødte barnet ditt.
- Hvis du kan bli gravid skal du bruke sikker prevensjon:
 - under behandlingen med Tecentriq og
 - i 5 måneder etter den siste dosen.
- Hvis du blir gravid under behandling med Tecentriq skal du fortelle det til legen.

Amming

Det er ikke kjent om Tecentriq går over i morsmelk. Snakk med legen din om du skal slutte å amme eller om du skal avslutte behandlingen med Tecentriq.

Kjøring og bruk av maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Tecentriq inneholder polysorbat

Tecentriq 840 mg inneholder 5,6 mg polysorbat 20 i hver 14 ml dose, som tilsvarer 0,4 mg/ml. Tecentriq 1200 mg inneholder 8,0 mg polysorbat 20 i hver 20 ml dose, som tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen dersom du har noen kjente allergier.

Pasientkort

Viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget finner du i pasientkortet du har fått av legen. Det er viktig at du tar vare på dette pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du får Tecentriq

En lege med erfaring innen kreftbehandling vil gi deg Tecentriq på sykehus eller en klinikk.

Det finnes to forskjellige typer (formuleringer) av Tecentriq:

- den ene gis som infusjon i en vene (intravenøs infusjon)
- den andre gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Legen kan vurdere å bytte din intravenøse Tecentriq-behandling til subkutan Tecentriq-behandling (og omvendt) dersom det anses som hensiktsmessig for deg.

Hvor mye intravenøs Tecentriq som gis

Den anbefalte dosen er enten:

- 840 milligram (mg) hver andre uke, eller
- 1200 milligram (mg) hver tredje uke, eller
- 1680 milligram (mg) hver fjerde uke.

Hvordan intravenøs Tecentriq gis

Tecentriq gis som et drypp inn i en vene (en intravenøs infusjon).

Den første infusjonen gis over 60 minutter.

- Legen vil overvåke deg nøye under den første infusjonen.
- Hvis du ikke får noen infusjonsreaksjon under den første infusjonen, vil de påfølgende infusjonene gis over en periode på 30 minutter.

Hvor lenge behandlingen varer

Legen din vil fortsette å gi deg Tecentriq til du ikke lenger har nytte av det. Det kan imidlertid bli stoppet hvis bivirkningene blir et for stort problem.

Dersom du går glipp av en dose med Tecentriq

Dersom du går glipp av en avtale, må du gjøre en ny avtale umiddelbart. For at behandlingen skal være så effektiv som mulig, er det svært viktig at du fortsetter med infusjonene.

Dersom du avbryter behandling med Tecentriq

Ikke avbryt behandlingen med Tecentriq uten at du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi avbrudd i behandlingen kan stoppe effekten av legemidlet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nedenfor eller dersom de forverres. De kan oppstå uker eller måneder etter din siste dose. Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler.

Tecentriq brukt alene

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med Tecentriq brukt alene:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- feber
- kvalme
- oppkast
- en følelse av å være veldig trett uten noe energi (fatigue)
- mangel på energi
- kløe i huden
- diaré
- leddsmerter
- utslett
- tap av appetitt
- kortpustethet
- urinveisinfeksjon
- ryggsmarter
- hoste
- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- betennelse i lungene (pneumoni)
- lavt oksygennivå, som kan føre til kortpustethet som følge av betente lunger (hypoksi)
- magesmerter
- muskel- og skjelettsmerter
- betennelse i leveren
- økte leverenzymer (vist i blodprøver), som kan være et tegn på en betent lever
- svelgevansker
- blodprøver som viser lavt kaliumnivå (hypokalemi) eller lavt natriumnivå (hyponatremi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreose)
- allergiske reaksjoner (infusjonsrelaterte reaksjoner, overfølsomhet eller allergisk sjokk)
- influensalignende sykdom
- frysninger
- betennelse i tarmene
- lavt antall blodplater, som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller begynner å blø
- høyt blodsukker
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- smerter i munnen og halsen, eller munntørrehet
- tørr hud
- unormale verdier på nyreprøver (mulighet for nyreskade)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose)
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer)

Mindre vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- betennelse i bukspyttkjertelen
- nummenhet eller lammelse, som kan være tegn på Guillain-Barrés syndrom
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen
- lave nivåer av binyrebarkhormoner
- diabetes type 1 (inkludert diabetisk ketoacidose)
- muskelbetennelse (myositt)
- røde, tørre, skjellete flekker av fortykket hud (psoriasis)
- betennelse i nyrene
- kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan, som kan være alvorlig (alvorlige hudreaksjoner)
- betennelse i hypofysen, som befinner seg nederst i hjernen
- økt kreatinfosfokinase i blodet (vist i prøve), som kan være et tegn på muskel- eller hjertebetennelse

Sjeldne: kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer

- betennelse i hjertemuskelen
- myasthenia gravis, en sykdom som kan gi muskelsvakhet
- betennelse i øyet (uveitt)
- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- betennelse i ryggmargen (myelitt)
- svakhet i nerver og muskler i ansiktet (facialisparese)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull uriner, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Tecentriq brukt i kombinasjon med kreftlegemidler

Følgende bivirkninger har blitt rapportert ved kliniske studier når Tecentriq gis sammen med kreftlegemidler:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- lavt antall røde blodceller, som kan forårsake tretthet og kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller med og uten feber, som kan øke risikoen for infeksjon (nøytropeni, leukopeni)
- lavt antall blodplater, som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller blødninger (trombocytopeni)
- forstoppelse
- nerveskade som fører til mulig nummenhet, smerte og/eller tap av motorisk funksjon (perifer nevropati)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreose, lavt stoffskifte)
- nedsatt appetitt
- kortpustethet
- diaré
- kvalme
- kløe i huden
- utslett
- leddsmerter
- sterk tretthet (fatigue)
- feber
- hodepine
- hoste
- muskel- og skjelettsmerter
- oppkast
- ryggsmerte
- manglende energi
- lungeinfeksjon
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- hårtap
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hevelser i armer og ben

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- blodprøver som viser lavt nivå av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremia)
- betennelse i munnen eller lepper
- hes stemme (dysfoni)
- lave nivåer av magnesium (hypomagnesemi) som kan forårsake svakhet og muskelkramper, nummenhet og smerter i armer og ben
- proteiner i urinen (proteinuri)
- besvimelse
- forhøyede leverenzymmer (som blir påvist med en test), som kan være symptom på betennelse i leveren
- smaksforandringer (dysgeusi)

- redusert antall lymfocytter (en type hvite blodlegemer), noe som er forbundet med økt risiko for infeksjon
- unormal nyreprøve (mulig nyreskade)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose)
- svimmelhet
- infusjonsrelatert reaksjon
- alvorlig infeksjon i blod (sepsis)

Mindre vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer

- røde, tørre, skjellete flekker av fortykket hud (psoriasis)
- kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan, som kan være alvorlig (alvorlige hudreaksjoner)
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer)
- betennelse i hypofysen, som befinner seg nederst i hjernen

Sjeldne: kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer

- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- svakhet i nerver og muskler i ansiktet (facialisparese)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor eller dersom de forverres, må du informere legen din umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Tecentriq oppbevares

Tecentriq oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Den fortynnede oppløsningen skal ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved romtemperatur (≤ 25 °C), med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Bruk ikke dersom legemidlet er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecentriq

- Virkestoff er atezolizumab. Hver ml inneholder 60 mg atezolizumab.
Hvert hetteglass med 14 ml inneholder 840 mg atezolizumab.
Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 1200 mg atezolizumab.
- Etter fortynning skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnede løsningen være mellom 3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, konsentrert eddiksyre, sukrose, polysorbat 20 (se avsnitt 2 «Tecentriq inneholder polysorbat») og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Tecentriq ser ut og innholdet i pakningen

Tecentriq er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en klar, fargeløs til svakt gulaktig væske.

Tecentriq er tilgjengelig i en pakning som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for fortynning

For den anbefalte dosen 840 mg: 14 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

For den anbefalte dosen 1200 mg: 20 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra hetteglasset og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

For den anbefalte dosen 1680 mg: 28 ml Tecentriq konsentrat trekkes opp fra to hetteglass med Tecentriq 840 mg og fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som er i en infusjonspose av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP).

Etter fortynning skal den endelige konsentrasjonen av den fortynnede løsningen være mellom 3,2 mg/ml og 16,8 mg/ml.

Infusjonsposen bør vendes forsiktig for å blande oppløsningen og unngå skumdannelse. Infusjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det observeres partikler eller misfarging, skal oppløsningen ikke brukes.

Ingen uforlikeligheter er observert mellom Tecentriq og intravenøse poser med overflater av PVC, PO, PE eller PP i kontakt med legemidlet. I tillegg er ingen uforlikeligheter sett med in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon eller polysulfon, eller infusjonssett og andre infusjonshjelpemidler laget av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Bruk av in-line membranfilter er valgfritt.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i opptil 24 timer ved $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, og i opptil 30 dager ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ etter tilberedning.

Av mikrobiologiske hensyn bør ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukers ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller 8 timer ved romtemperatur ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), med mindre fortynning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Administrasjonsmåte

Tecentriq er til intravenøs bruk. Infusjoner med Tecentriq må ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

Startdosen med Tecentriq skal administreres over en periode på 60 minutter. Dersom den første infusjonen er vel tolerert kan alle påfølgende infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.

Det skal ikke administreres andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

Destruksjon

Utslipp av Tecentriq til miljøet skal begrenses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tecentriq 1875 mg injeksjonsvæske, oppløsning

atezolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har pasientkortet med deg under behandlingen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Tecentriq
3. Hvordan du får Tecentriq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Tecentriq oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tecentriq er og hva det brukes mot

Hva Tecentriq er

Tecentriq er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet atezolizumab.

- Det tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer.
- Et monoklonalt antistoff er en type protein som er designet for å gjenkjenne og binde seg til et spesifikt mål i kroppen.
- Dette antistoffet kan hjelpe immunsystemet ditt til å kjempe mot kreften din.

Hva Tecentriq brukes mot

Tecentriq brukes til voksne for å behandle:

- En type blærekreft som heter urotelialt karsinom
- En type lungekreft som heter ikke-småcellet lungekreft
- En type lungekreft som heter småcellet lungekreft
- En type brystkreft som heter trippel-negativ brystkreft
- En type leverkreft som heter hepatocellulært karsinom

Pasienter kan få Tecentriq når kreften har spredd seg til andre deler av kroppen eller har kommet tilbake etter tidligere behandling.

Pasienter kan få Tecentriq når lungekreften ikke har spredd seg til andre deler av kroppen og behandling vil bli gitt etter operasjon og kjemoterapi. Behandling etter operasjon kalles adjuvant behandling.

Tecentriq kan gis sammen med andre kreftlegemidler. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget til andre kreftlegemidler som du får. Snakk med legen din hvis du har noen spørsmål om disse legemidlene.

Hvordan Tecentriq virker

Tecentriq virker ved å binde seg til et spesifikt protein i kroppen din kalt 'programmert celledød ligand-1 (PD-L1)'. Dette proteinet hemmer kroppens immunsystem (forsvar), som dermed beskytter kreftceller fra å bli angrepet av immunceller. Ved å feste seg til proteinet hjelper Tecentriq immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

2. Hva du må vite før du får Tecentriq

Du må ikke få Tecentriq

- dersom du er allergisk overfor atezolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq hvis du:

- har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- har blitt fortalt at kreften din har spredt seg til hjernen
- tidligere har hatt betennelse i lungene (kalt pneumonitt)
- har eller har hatt en kronisk virusinfeksjon i leveren, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV)
- har humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon eller ervervet immunsviktsyndrom (aids)
- har en betydelig kardiovaskulær (hjerte) sykdom eller blodsykdommer eller organskade på grunn av utilstrekkelig blodstrøm
- har opplevd alvorlige bivirkninger av andre antistoffbehandlinger som hjelper immunsystemet ditt å angripe kreft
- har fått legemidler for å stimulere immunsystemet
- har fått legemidler for å undertrykke immunsystemet
- har fått en levende, svekket vaksine
- har fått legemidler for å behandle infeksjoner (antibiotika) de siste to ukene

Tecentriq virker på immunsystemet ditt. Det kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere hvis du har en autoimmun sykdom fra før (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppige oppblussinger av din autoimmune sykdom, som i de fleste tilfeller er milde.

Hvis noe av dette gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege eller sykepleier før du får Tecentriq.

Tecentriq kan forårsake noen bivirkninger som du umiddelbart må informere legen din om. De kan oppstå uker eller måneder etter at du fikk siste dose. Informer legen din umiddelbart hvis du merker noen av symptomene nedenfor:

- betennelse i lungene (pneumonitt): symptomer kan være nyoppstått eller forverret hoste, kortpustethet og brystmerter
- betennelse i leveren (hepatitt): symptomer kan være gulfarging av hud eller øyne, kvalme, oppkast, blødning eller blåmerker, mørk urin og magesmerter
- betennelse i tarmene (kolitt): symptomer kan være diaré (vandig, løs eller bløt avføring), blod i avføringen og magesmerter
- betennelse i skjoldbruskkjertelen, binyrene og hypofysen (hypotyreose, hypertyreose, binyrebarksvikt eller hypofysitt): symptomer kan være tretthet, vekttap, vektøkning, humørendringer, håravfall, forstoppelse, svimmelhet, hodepine, økt tørste, økt urinerings og synsforandringer

- diabetes type 1, inkludert et alvorlig og noen ganger livstruende problem på grunn av syre i blodet fra diabetesen (diabetisk ketoacidose): symptomer kan være at du føler deg mer tørst eller sulten enn vanlig, behov for å urinere oftere, vekttap, tretthet eller har vanskeligheter med å tenke klart, pust som lukter søtt eller fruktig, en søt eller metallisk smak i munnen, eller en annen lukt av urinen eller svetten, kvalme eller oppkast, magesmerter, og dyp eller rask pust
- betennelse i hjernen (encefalitt) eller betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt): symptomer kan være nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, overfølsomhet for lys i øyne, forvirring og søvnighet
- betennelse eller andre problemer med nervene (nevropati): symptomer kan være svakhet i muskler i armer og ben eller ansiktsmuskler, dobbeltsyn, problemer med tale og tygging, nummenhet, og prikking i hender og føtter
- betennelse i ryggmargen (myelitt): symptomer kan være smerte, unormale opplevelser som nummenhet, prikking, kulde eller svie, svakhet i armer eller ben, og blære- og tarmproblemer
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt): symptomer kan være magesmerter, kvalme og oppkast
- betennelse i hjertemuskelen (myokarditt): symptomer kan være kortpustethet, nedsatt toleranse for trening, at du føler deg trett, brystmerter, hevelse i ankler eller ben, uregelmessige hjerteslag og besvimelse
- betennelse i nyrene (nefritt): symptomer kan være endringer i mengde urin og fargen på urinen, smerter i bekkenet og hevelse i kroppen. Det kan føre til nyresvikt
- betennelse i musklene (myositt): symptomer kan omfatte muskelsvakhet, tretthet (fatigue) etter å ha gått eller stått, snubler eller faller og problemer med å svelge eller puste
- alvorlige reaksjoner forbundet med injeksjonen (hendelser som oppstår under injeksjonen eller innen én dag etter injeksjonen) kan være feber, frysninger, kortpustethet og rødme (flushing)
- alvorlige hudreaksjoner (SCARs) som kan medføre utslett, kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer): symptomer er lignende som for myokarditt og kan inkludere brystmerter (vanligvis på fremsiden av brystet, skarp og forverres ved dype pust, og forbedring når man sitter oppreist og lener seg fremover ved tilfelle av betennelse i hjerteposen), hoste, ujevn hjerterytme, hovne ankler, bein eller mage, kortpustethet, fatigue og besvimelse
- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose). Symptomene kan være forstørret lever og/eller milt, hudutsløtt, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, blåmerker, nyreforandringer og hjerteproblemer

Hvis du legger merke til noen av symptomene ovenfor må du informere legen din umiddelbart.

Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler. Legen din kan:

- Gi deg andre legemidler for å forebygge komplikasjoner og redusere symptomene.
- Utsette å gi den neste dosen av Tecentriq.
- Stoppe behandlingen med Tecentriq.

Prøver og undersøkelser

Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt blodprøver av deg under behandlingen.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi sikkerheten og effekten av Tecentriq ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tecentriq

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet og prevensjon

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Du vil ikke få Tecentriq hvis du er gravid, med mindre legen anser det som nødvendig. Dette er fordi effekten av Tecentriq hos gravide kvinner ikke er kjent. Det kan muligens skade det ufødte barnet ditt.
- Hvis du kan bli gravid skal du bruke sikker prevensjon:
 - under behandlingen med Tecentriq og
 - i 5 måneder etter den siste dosen.
- Hvis du blir gravid under behandling med Tecentriq skal du fortelle det til legen.

Amming

Det er ikke kjent om Tecentriq går over i morsmelk. Snakk med legen din om du skal slutte å amme eller om du skal avslutte behandlingen med Tecentriq.

Kjøring og bruk av maskiner

Tecentriq har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Tecentriq inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 9 mg polysorbat 20 i hver 15 ml dose, som tilsvarer 0,6 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Fortell legen dersom du har noen kjente allergier.

Pasientkort

Viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget finner du i pasientkortet du har fått av legen. Det er viktig at du tar vare på dette pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du får Tecentriq

En lege med erfaring innen kreftbehandling vil gi deg Tecentriq.

Det finnes to forskjellige typer (formuleringer) av Tecentriq:

- den ene gis som infusjon i en vene (intravenøs infusjon)
- den andre gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Legen kan vurdere å bytte din subkutane Tecentriq-behandling til intravenøs Tecentriq-behandling (og omvendt) dersom det anses som hensiktsmessig for deg.

Hvor mye subkutan Tecentriq som gis

Den anbefalte dosen av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er 1875 mg hver tredje uke.

Hvordan subkutan Tecentriq gis

Tecentriq gis som injeksjon under huden din (subkutan injeksjon).

- Injeksjoner vil bli gitt i låret med en varighet på ca. 7 minutter.

- Injeksjonsstedet vil bli vekslet mellom venstre og høyre lår.
- Legen din eller sykepleieren vil sørge for at hver injeksjon gis på et nytt sted (minst 2,5 cm unna et tidligere injeksjonssted), og der hvor huden ikke er rød, har blåmerke, er øm eller hard.
- For andre legemidler bør det brukes andre injeksjonssteder.

Hvor lenge behandlingen varer

Legen din vil fortsette å gi deg Tecentriq til du ikke lenger har nytte av det. Det kan imidlertid bli stoppet hvis bivirkningene blir et for stort problem.

Dersom du går glipp av en dose med Tecentriq

Dersom du går glipp av en avtale, må du gjøre en ny avtale umiddelbart. For at behandlingen skal være så effektiv som mulig, er det svært viktig at du fortsetter med injeksjonene.

Dersom du avbryter behandling med Tecentriq

Ikke avbryt behandlingen med Tecentriq uten at du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi avbrudd i behandlingen kan stoppe effekten av legemidlet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nedenfor eller dersom de forverres. De kan oppstå uker eller måneder etter din siste dose. Ikke prøv å behandle deg selv med andre legemidler.

Tecentriq brukt alene

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med Tecentriq brukt alene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- feber
- kvalme
- oppkast
- en følelse av å være veldig trett uten noe energi (fatigue)
- mangel på energi
- kløe i huden
- diaré
- leddsmerter
- utslett
- tap av appetitt
- kortpustethet
- urinveisinfeksjon
- ryggsmarter
- hoste
- hodepine

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- betennelse i lungene (pneumoni)
- lavt oksygennivå, som kan føre til kortpustethet som følge av betente lunger (hypoksi)
- magesmerter

- muskel- og skjelettsmerter
- betennelse i leveren
- økte leverenzymer (vist i blodprøver), som kan være et tegn på en betent lever
- svelgevansker
- blodprøver som viser lavt kaliumnivå (hypokalemi) eller lavt natriumnivå (hyponatremi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreose)
- allergiske reaksjoner (infusjonsrelaterte reaksjoner, overfølsomhet eller allergisk sjokk)
- influensalignende sykdom
- frysninger
- betennelse i tarmene
- lavt antall blodplater, som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller begynner å blø
- høyt blodsukker
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- smerter i munnen og halsen, eller munntørrehet
- tørr hud
- unormale verdier på nyreprøver (mulighet for nyreskade)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose)
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer)
- lokal reaksjon på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- betennelse i bukspyttkjertelen
- nummenhet eller lammelse, som kan være tegn på Guillain-Barrés syndrom
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen
- lave nivåer av binyrebarkhormoner
- diabetes type 1 (inkludert diabetisk ketoacidose)
- muskelbetennelse (myositt)
- røde, tørre, skjellete flekker av fortykket hud (psoriasis)
- betennelse i nyrene
- kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan, som kan være alvorlig (alvorlige hudreaksjoner)
- betennelse i hypofysen, som befinner seg nederst i hjernen
- økt kreatinfosfokinase i blodet (vist i prøve), som kan være et tegn på muskel- eller hjertebetennelse

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- betennelse i hjertemuskelen
- myasthenia gravis, en sykdom som kan gi muskelsvakhet
- betennelse i øyet (uveitt)
- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- betennelse i ryggmargen (myelitt)
- svakhet i nerver og muskler i ansiktet (facialisparese)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Tecentriq brukt i kombinasjon med kreftlegemidler

Følgende bivirkninger har blitt rapportert ved kliniske studier når Tecentriq gis sammen med kreftlegemidler:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- lavt antall røde blodceller, som kan forårsake tretthet og kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller med og uten feber, som kan øke risikoen for infeksjon (nøytropeni, leukopeni)
- lavt antall blodplater, som kan gjøre at du lettere får blåmerker eller blødninger (trombocytopeni)
- forstoppelse
- nerveskade som fører til mulig nummenhet, smerte og/eller tap av motorisk funksjon (perifer nevropati)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreose, lavt stoffskifte)
- nedsatt appetitt
- kortpustethet
- diaré
- kvalme
- kløe i huden
- utslett
- leddsmerter
- sterk tretthet (fatigue)
- feber
- hodepine
- hoste
- muskel- og skjelettsmerter
- oppkast
- ryggsmarter
- manglende energi
- lungeinfeksjon
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- hårtap
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hevelser i armer og ben

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- blodprøver som viser lavt nivå av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremia)
- betennelse i munnen eller lepper
- hes stemme (dysfoni)
- lave nivåer av magnesium (hypomagnesemi) som kan forårsake svakhet og muskelkramper, nummenhet og smerter i armer og ben
- proteiner i urinen (proteinuri)
- besvimelse
- forhøyede leverenzymmer (som blir påvist med en test), som kan være symptom på betennelse i leveren
- smaksforandringer (dysgeusi)
- redusert antall lymfocytter (en type hvite blodlegemer), noe som er forbundet med økt risiko for infeksjon
- unormal nyreprøve (mulig nyreskade)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (hypertyreose)
- svimmelhet
- infusjonsrelatert reaksjon

- alvorlig infeksjon i blod (sepsis)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):

- røde, tørre, skjellete flekker av fortykket hud (psoriasis)
- kløe, blemmer i huden, hudavskalling eller sår, og/eller sår i munnen, rundt neselinjen, hals eller rundt kjønnsorgan, som kan være alvorlig (alvorlige hudreaksjoner)
- betennelse i hjerteposen med opphopning av væske inni posen (i noen tilfeller) (perikardiale sykdommer)
- betennelse i hypofysen, som befinner seg nederst i hjernen

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer):

- en tilstand der immunsystemet danner for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan gi mange ulike symptomer (hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- svakhet i nerver og muskler i ansiktet (facialisparese)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

Dersom du opplever noen av bivirkningene ovenfor eller dersom de forverres, må du informere legen din umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Tecentriq oppbevares

Tecentriq oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke dersom legemidlet er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tecentriq

- Virkestoff er atezolizumab. Hver ml inneholder 125 mg atezolizumab. Ett hetteglass med 15 ml oppløsning inneholder 1875 mg atezolizumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-metionin, eddiksyre, sukrose, polysorbat 20 (se avsnitt 2 «Tecentriq inneholder polysorbat»), rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Tecentriq ser ut og innholdet i pakningen

Tecentriq er en injeksjonsvæske, oppløsning. Det er en klar, fargeløs til svakt gulaktig væske.

Tecentriq er tilgjengelig i en pakning som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å forhindre feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) gis til pasienten som forskrevet.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning bør inspiseres visuelt før administrering for å sikre at det ikke er partikler eller misfarging.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er en bruksklar oppløsning som IKKE skal fortynnes eller blandes med andre legemidler.

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk og skal tilberedes av helsepersonell.

Det har ikke blitt observert noen uforlikeligheter mellom Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning og polypropylen (PP), polykarbonat (PC), rustfritt stål (SS), polyvinylklorid (PVC) eller polyuretaner (PU).

Klargjøring av sprøyten

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart etter overføring fra hetteglasset til sprøyten siden legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler eller bakteriostatisk midler.

- Ta hetteglasset ut av kjølelageret og la oppløsningen nå romtemperatur.
- Trekk opp hele innholdet av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fra hetteglasset med en steril sprøyte og overføringskanylen (18G anbefales).
- Fjern overføringskanylen og fest et subkutan infusjonssett (f.eks. med vinger/sommerfugl) som inneholder en 23-25G kanylen i rustfritt stål for injeksjon. Bruk et subkutan infusjonssett for administrasjon hvor restvolum IKKE overstiger 0,5 ml.
- Klargjør (prime) den subkutane infusjonsslangen med legemiddelløsningen for å fjerne luften i infusjonsslangen og stopp før væsken når nålen.
- Sørg for at sprøyten inneholder nøyaktig 15 ml oppløsning etter klargjøring/priming og utstøting av overflødig volum fra sprøyten.
- Administrer umiddelbart for å unngå tilstopping av nålen. IKKE oppbevar den klagjorte sprøyten som er festet til det allerede primede s.c.-infusjonssettet.

Hvis dosen ikke administreres umiddelbart, se "Oppbevaring av sprøyten" nedenfor.

Oppbevaring av sprøyten

- Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre tilberedning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Hvis dosen ikke skal administreres umiddelbart, bruk aseptisk teknikk for å trekke opp hele innholdet av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fra hetteglasset og inn i sprøyten for å ta hensyn til dosevolumet (15 ml) og primingvolumet for det subkutane infusjonssettet. Bytt ut overføringsnålen med en sprøytelukkerhette. IKKE fest til et subkutan infusjonssett for så å oppbevare det.
- Den klagjorte sprøyten kan oppbevares i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 8 timer ved ≤ 30 °C i diffust dagslys regnet fra klagjøringstidspunktet.
- Hvis sprøyten er oppbevart i kjøleskap, la sprøyten nå romtemperatur før administrasjon.

Administrasjonsmåte

Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning er ikke beregnet for intravenøs administrasjon og må kun gis som subkutan injeksjon.

Før administrasjon, ta ut Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning fra kjøleskapet og la oppløsningen nå romtemperatur. For instruksjoner om bruk og håndtering av Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning før administrering, se pkt. 6.6 i preparatomtalen.

Administrer 15 ml Tecentriq injeksjonsvæske, oppløsning subkutan i låret på ca. 7 minutter. Det anbefales å bruke et subkutan infusjonssett (f.eks. med vinger/sommerfugl). IKKE administrer det gjenværende restvolumet i slangen til pasienten.

Injeksjonsstedet skal kun veksles mellom venstre og høyre lår. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra det gamle stedet og aldri i områder hvor huden er rød, har blåmerke, er øm eller hard. Under behandlingsforløpet med Tecentriq subkutan formulering bør andre legemidler for subkutan administrering fortrinnsvis injiseres på andre steder.

Destruksjon

Utslipp av Tecentriq til miljøet skal begrenses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.