Detta dokument är den godkända produktinformationen för Tecentriq. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMA/VR/0000272433) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

**BILAGA I**

PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 14 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 840 mg atezolizumab\*

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En 20 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 1200 mg atezolizumab\*

Efter spädning (se avsnitt 6.6) ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml.

\*Atezolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG1-typ med en modifierad Fc-del. Atezolizumab binder till programmerad celldöd-ligand 1 (PD-L1) och är framställd i ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med 840 mg Tecentriq innehåller 5,6 mg polysorbat 20.

Varje injektionsflaska med 1200 mg Tecentriq innehåller 8 mg polysorbat 20.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig vätska. Lösningen har ett pH på 5,5 – 6,1 och en osmolalitet på 129 ‑ 229 mOsm/kg.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Urotelialt karcinom (UC)

Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat UC:

• efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller

• då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 % (se avsnitt 5.1).

Tidigt stadium av icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Tecentriq som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling efter komplett resektion och platinumbaserad kemoterapi hos vuxna patienter med NSCLC med en hög risk för återfall och med tumörer som har ett PD-L1-uttryck på ≥ 50 % av tumörceller (TC) och som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Avancerad NSCLC

Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter behandlingssvikt på målstyrd terapi (se avsnitt 5.1).

Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % tumörinfiltrerande immunceller (IC) och som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad behandling (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrda behandlingar innan de behandlas med Tecentriq (se avsnitt 5.1).

Småcellig lungcancer (SCLC)

Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC) (se avsnitt 5.1).

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Hepatocellulärt karcinom (HCC)

Tecentriq i kombination med bevacizumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerat eller icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling (se avsnitt 5.1).

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Tecentriq ska initieras och följas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

PD-L1-testning för patienter med UC, TNBC eller NSCLC

*Tecentriq monoterapi*

Om det anges i indikationen, ska patienturvalet för behandling med Tecentriq baseras på tumöruttrycket av PD-L1 bekräftat med ett validerat test (se avsnitt 4.1 och 5.1).

*Tecentriq kombinationsterapi*

Patienter med tidigare obehandlad TNBC bör selekteras för behandling baserat på tumöruttrycket av PD-L1 bekräftat med ett validerat test (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos för Tecentriq är antingen 840 mg administrerat intravenöst varannan vecka eller 1200 mg administrerat intravenöst var tredje vecka **eller** 1680 mg administrerat intravenöst var fjärde vecka, som visas i tabell 1.

När Tecentriq administreras i kombinationsterapi, se även den fullständiga produktresumén för kombinationsläkemedlen (se även avsnitt 5.1).

**Tabell 1: Rekommenderad dos för Tecentriq med intravenös administrering**

| **Indikation** | **Rekommenderad dos och administreringsschema** | **Behandlingsduration** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq monoterapi** | |  |
| 1L UC | • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder |
| 1L metastaserad NSCLC |
| 1L NSCLC inte lämplig för platinum |
| Tidigt stadium av NSCLC | • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka | Ett (1) års behandling om inte sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet. Behandlingstid längre än 1 år har inte studerats. |
| 2L UC | • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka | Tills den kliniska nyttan upphör eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq i kombinationsterapi** | | |
| 1L NSCLC av icke-skivepiteltyp med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin | Induktions- och underhållsfas:  • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinationsläkemedel (fyra eller sex cykler):  Bevacizumab, paklitaxel och därefter karboplatin administreras var 3:e vecka.  Underhållsfas (utan kemoterapi): Bevacizumab var 3:e vecka. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L NSCLC av icke-skivepiteltyp med nab-paklitaxel och karboplatin | Induktions- och underhållsfas:  • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinations-läkemedel (fyra eller sex cykler): Nab-paklitaxel och karboplatin administreras på dag 1; dessutom administreras nab-paklitaxel på dag 8 och 15 i varje 3-veckorscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L ES-SCLC  med karboplatin och etoposid | Induktions- och underhållsfas:  • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinationsläkemedel (fyra cykler): Karboplatin och därefter etoposid administreras på dag 1. Etoposid administreras även på dag 2 och 3 i varje 3-veckorscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med nab-paklitaxel | • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka  Tecentriq administreras före nab-paklitaxel när det ges på samma dag.  Nab-paklitaxel administreras med 100 mg/m2 dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. |
| Avancerat eller icke-resekterbart HCC med bevacizumab | • 840 mg varannan vecka eller  • 1200 mg var 3:e vecka eller  • 1680 mg var 4:e vecka  Tecentriq administreras före bevacizumab när det ges på samma dag. Bevacizumab administreras med 15 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka. | Tills den kliniska nyttan upphör eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. |

*Försenade eller missade doser*

Om en planerad dos av Tecentriq missas bör den ges så snart som möjligt. Administreringsschemat ska därefter justeras för att bibehålla lämpliga intervall mellan doserna.

*Dosjusteringar under behandling*

Dosreduktion av Tecentriq rekommenderas inte.

*Uppehåll i behandling eller utsättande (se även avsnitt 4.4 och 4.8)*

**Tabell 2: Rekommenderade behandlingsjusteringar för Tecentriq**

| **Immunmedierad biverkning** | **Allvarlighetsgrad** | **Behandlingsjusteringar** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonit** | Grad 2 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hepatit hos patienter utan HCC** | Grad 2:  (ALAT eller ASAT > 3 till 5 x övre gränsen för normalvärdet [ULN]  *eller*  bilirubin i blod > 1,5 till 3 x ULN) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 3 eller 4:  (ALAT eller ASAT > 5 x ULN  *eller*  bilirubin i blod > 3 x ULN) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hepatit hos patienter med HCC** | Om ASAT/ALAT är inom gränserna för normalvärdet vid baseline och ökar till > 3 x till ≤ 10 x ULN  *eller*  Om ASAT/ALAT är > 1 x till ≤ 3 x ULN vid baseline och ökar till > 5 x till ≤ 10 x ULN  *eller*  Om ASAT/ALAT är > 3 x till ≤ 5 x ULN vid baseline och ökar till > 8 x till ≤ 10 x ULN | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Om ASAT/ALAT ökar till > 10 x ULN  *eller*  totalt bilirubin ökar till > 3 x ULN | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Kolit** | Grad 2 eller 3 diarré (ökning med ≥ 4 avföringstillfällen/dag från baseline)  *eller*  Symtomatisk kolit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 4 diarré eller kolit (livshotande; omedelbara åtgärder krävs) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hypotyreos eller hypertyreos** | Symtomatisk | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  *Hypotyreos:*  Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med tyreoideahormoner och TSH-nivåerna är under avtagande  *Hypertyreos:*  Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med anti-tyreoidea läkemedel och tyreoidea-funktionen är under förbättring |
| **Binjurebarksinsufficiens** | Symtomatisk | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling |
| **Hypofysit** | Grad 2 eller 3 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling |
| Grad 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Diabetes mellitus typ 1** | Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fasteglukos > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när metabol kontroll uppnåtts genom ersättningsbehandling med insulin |
| **Utslag/Svåra kutana biverkningar** | Grad 3  eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)1 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när symtomen förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 4  eller bekräftad Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidemal nekrolys (TEN) 1 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myasteniskt syndrom /myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, meningoencefalit och facialispares** | Facialispares grad 1 eller 2 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas om tillståndet upphör helt. Om tillståndet inte helt upphör under uppehåll med Tecentriq, sätt ut behandlingen med Tecentriq permanent |
| Alla grader myasteniskt syndrom /myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom och meningoencefalit  eller facialispares grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myelit** | Grad 2, 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Pankreatit** | Grad 3 eller 4 av förhöjda nivåer av serumamylas eller lipas (> 2 x ULN)  eller Grad 2 eller 3 pankreatit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när serumamylas- och lipas-nivåer förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor eller när symtomen på pankreatit har upphört och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Grad 4 eller recidiverande pankreatit | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myokardit** | Grad 2 eller högre | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Nefrit** | Grad 2:  (kreatininnivå >1,5 – 3,0 x baseline eller >1,5 - 3,0 x ULN) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller mosvarande per dag |
| Grad 3 eller 4:  (kreatininnivå >3,0 x baseline eller >3,0 x ULN) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myosit** | Grad 2 eller 3 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq |
| Grad 4 eller grad 3 recidiverande myosit | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Sjukdomar i perikardiet** | Grad 1 perikardit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq2 |
|  | Grad 2 eller högre | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hemofagocyterande lymfohistiocytos** | Misstänkt hemofagocyterande lymfohistiocytos1 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Övriga immunmedierade biverkningar** | Grad 2 eller grad 3 | Gör uppehåll i behandling tills biverkningarna förbättras till grad 0-1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Grad 4 eller recidiverande grad 3 | Sätt ut behandlingen med Tecentriq permanent (förutom endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner) |
| **Övriga biverkningar** | **Allvarlighetsgrad** | **Behandlingsjusteringar** |
| **Infusionsrelaterade reaktioner** | Grad 1 eller 2 | Minska infusionshastigheten eller gör uppehåll i behandlingen. Behandlingen kan återupptas när biverkningen har upphört |
| Grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre gränsen för normalvärdet.

Notering: Toxicitet ska graderas enligt den aktuella versionen av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

1 Oavsett allvarlighetsgrad

2 Genomför en detaljerad utvärdering av hjärtfunktionen för att fastställa etiologi och hantera på lämpligt sätt

Särskilda patientgrupper

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Tecentriq hos barn och ungdomar under18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen rekommendation gällande dosering kan göras.

*Äldre*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering av Tecentriq för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.8 och 5.1).

*Asiatiska patienter*

På grund av att ökade hematologiska toxiciteter observerats hos asiatiska patienter i IMpower150 rekommenderas en startdos av paklitaxel på 175 mg/m2 var tredje vecka.

*Nedsatt njurfunktion*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras gällande denna patientgrupp.

*Nedsatt leverfunktion*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Tecentriq har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestationsförmåga ≥ 2*

Patienter med ECOG prestationsförmåga > 2 exkluderades från de kliniska prövningarna på TNBC, ES-SCLC, 2L UC och HCC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan) ges till patienten såsom förskrivet.

Tecentriq intravenös formulering är inte avsedd för subkutan administrering och ska enbart administreras som en intravenös infusion. Infusionen får inte administreras som intravenös stöt- eller bolusdos.

Patienter som för närvarande får Tecentriq intravenöst kan byta till atezolizumab injektionsvätska, lösning eller tvärtom.

Den initiala dosen av intravenöst Tecentriq måste administreras under 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Anvisningar om spädning och hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namnet och satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Immunmedierade biverkningar

De flesta immunmedierade biverkningarna som inträffat under behandling med atezolizumab var reversibla vid uppehåll av atezolizumab och initiering av kortikosteroider och/eller tilläggsbehandling. Immunmedierade biverkningar som påverkar mer än ett kroppssystem har observerats. Immunmedierade biverkningar med atezolizumab kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab.

Vid misstänkta immunmedierade biverkningar ska en grundlig utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. Vid förbättring till grad < 1 ska kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Baserat på begränsade data från kliniska prövningar kan administrering av andra systemiska immunosuppressiva läkemedel övervägas hos patienter vars immunmedierade biverkningar inte kan kontrolleras med användande av systemiska kortikosteroider.

Atezolizumab måste sättas ut permanent vid återkommande immunmedierade biverkningar av grad 3 och vid immunmedierade biverkningar av grad 4, förutom vid endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormon (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter med tidigare känd autoimmun sjukdom tyder data från observationsstudier på att risken för immunmedierade biverkningar efter immuncheckpointblockerande behandling kan öka jämfört med risken hos patienter utan tidigare känd autoimmun sjukdom. Dessutom var uppblossningar av den underliggande autoimmuna sjukdomen vanliga, men majoriteten var milda och hanterbara.

*Immunmedierad pneumonit*

Fall av pneumonit, inklusive fall med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit och andra orsaker än immunmedierad pneumonit ska uteslutas.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid pneumonit av grad 2 och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid pneumonit av grad 3 eller 4.

*Immunmedierad hepatit*

Fall av hepatit, varav några med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på hepatit.

Aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) och bilirubin ska övervakas innan behandlingen initieras, periodvis under behandling med atezolizumab och i enlighet med klinisk bedömning.

För patienter utan HCC ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras om tillstånd av grad 2 (ALAT eller ASAT > 3 till 5 x ULN eller bilirubin i blod > 1,5 till 3 x ULN) kvarstår under mer än 5 till 7 dagar, och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om händelsen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad.

Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid tillstånd av grad 3 eller 4 (ALAT eller ASAT > 5,0 x ULN eller bilirubin i blod > 3 x ULN).

För patienter med HCC ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras om ALAT eller ASAT ökar till > 3 x till ≤ 10 x ULN från gränsen för normalvärden vid baseline, eller > 5 x till ≤ 10 x ULN från > 1 x till ≤ 3 x ULN vid baseline, eller > 8 x till ≤ 10 x ULN från > 3 x till ≤ 5 x ULN vid baseline, och kvarstår i mer än 5 till 7 dagar, och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om händelsen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad.

Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent om ALAT eller ASAT ökar till > 10 x ULN eller totalt bilirubin ökar > 3 x ULN).

*Immunmedierad kolit*

Fall av diarré och kolit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid diarré av grad 2 eller 3 (ökning med ≥ 4 avföringstillfällen per dag från baseline) eller symtomatisk kolit. Om symtom på diarré eller kolit av grad 2 kvarstår > 5 dagar eller återkommer ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Vid diarré eller kolit av grad 3 ska behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid diarré eller kolit av grad 4 (livshotande; omedelbar intervention krävs). Den möjliga komplikationen av gastrointestinal perforation associerad med kolit bör tas i beaktande.

*Immunmedierad endokrinopati*

Hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetes mellitus typ 1, inklusive ketoacidos kopplad till diabetes har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för kliniska tecken och symtom på endokrinopatier. Sköldkörtelfunktionen bör övervakas före och regelbundet under behandling med atezolizumab. Lämplig behandling ska övervägas för patienter med onormal sköldkörtelfunktionstest vid baseline.

Symtomfria patienter som uppvisar onormala resultat vid test på sköldkörtelfunktionen kan behandlas med atezolizumab. Vid symtomatisk hypotyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon ska inledas efter behov. Isolerad hypotyreos kan hanteras med substitutionsbehandling, utan kortikosteroider. Vid symtomatisk hypertyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med anti-tyreoidea läkemedel inledas efter behov. Behandling med atezolizumab kan återupptas när symtomen är under kontroll och sköldkörtelfunktionen har förbättrats.

Vid symtomatisk binjurebarksinsufficiens ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till <10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på substitutionsbehandling (vid behov).

Vid hypofysit av grad 2 eller grad 3 ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2  mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas, och hormonersättning ska initieras vid behov. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling kan återupptas om händelsen förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och kortikosteroider har reducerats till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på ersättningsbehandling (vid behov). Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid hypofysit av grad 4.

Behandling med insulin ska inledas vid diabetes mellitus typ 1. Vid hyperglykemi ≥ grad 3 (fasteglukos > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) ska uppehåll göras i behandling med atezolizumab. Behandling med atezolizumab kan återupptas om metabol kontroll uppnås med insulinbehandling.

*Immunmedierad meningoencefalit*

Meningoencefalit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på meningit eller encefalit.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av meningit eller encefalit. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas istället.

*Immunmedierade neuropatier*

Myasteniskt syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan vara livshotande, och facialispares har observerats hos patienter som behandlas med atezolizumab. Patienterna ska övervakas för symtom på motorisk och sensorisk neuropati.

Myelit har observerats i kliniska prövningar med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom som tyder på myelit.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av myasteniskt syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Behandling med systemiska kortikosteroider (i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska övervägas.

Uppehåll av behandling med atezolizumab ska göras vid facialispares grad 1 eller 2 och behandling med systemiska kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska övervägas. Behandling kan endast återupptas om tillståndet upphör helt. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid facialispares grad 3 eller grad 4, eller någon annan neuropati som inte helt upphör under uppehåll med atezolizumab.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid myelit grad 2, 3 eller 4.

*Immunmedierad pankreatit*

Pankreatit, inklusive ökade nivåer av serumamylas och lipas, har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom som tyder på akut pankreatit.

Uppehåll av behandling med atezolizumab ska göras vid ≥ grad 3 av ökade nivåer av serumamylas eller lipas (> 2 x ULN) eller vid pankreatit av grad 2 eller 3. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande per dag istället påbörjas. Behandling med atezolizumab kan återupptas när nivåerna av serumamylas och lipas förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, eller när symtomen på pankreatit har upphört, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid pankreatit av grad 4, samt vid alla grader av återkommande pankreatit.

*Immunmedierad myokardit*

Fall av myokardit, inklusive fall med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på myokardit. Myokardit kan också vara en klinisk manifestation av myosit och bör hanteras i enlighet med detta.

Patienter med hjärt- eller kardiopulmonella symtom ska utvärderas för potentiell myokardit för att säkerställa att lämpliga åtgärder initieras i ett tidigt skede. Vid misstänkt myokardit ska behandling med atezolizumab sättas ut, behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande omedelbart inledas, och omedelbar kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer initieras. När en diagnos av myokardit har fastställts ska behandling med atezolizumab sättas ut permanent för myokardit av grad ≥ 2 (se avsnitt 4.2).

*Immunmedierad nefrit*

Nefrit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för förändringar i njurfunktionen.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid nefrit av grad 2, och behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska inledas. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid nefrit av grad 3 eller 4.

*Immunmedierad myosit*

Fall av myosit, inklusive fall med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på myosit. Patienter med potentiell myosit ska övervakas för tecken på myokardit.

Om en patient utvecklar tecken och symtom på myosit ska noggrann övervakning genomföras och patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling utan dröjsmål. Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid myosit av grad 2 eller 3 och behandling med kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska inledas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 trappas kortikosteroiderna ned såsom kliniskt indicerat. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg oral prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid grad 4 eller grad 3 recidiverande myosit, eller när en sänkning av dosen kortikosteroid till motsvarande ≤ 10 mg prednison per dag inom 12 veckor från uppkomst inte är möjlig.

*Immunmedierade svåra kutana biverkningar*

Immunmedierade svåra kutana biverkningar (SCARs), inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats hos patienter som fått atezolizumab. Patienterna ska övervakas för misstänkta svåra hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. För misstänkta SCARs ska patienterna remitteras till en specialist för vidare diagnos och hantering.

Beroende på biverkningens allvarlighetsgrad ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras vid hudreaktioner av grad 3 och behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1-2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska inledas. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid hudreaktioner av grad 4, och kortikosteroider ska administreras.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras för patienter med misstänkt SJS eller TEN. Vid bekräftad SJS eller TEN ska atezolizumab sättas ut permanent.

Försiktighet bör iakttas när användning av atezolizumab övervägs hos patienter som upplevt en allvarlig eller livshotande hudbiverkning vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

*Immunmedierade sjukdomar i perikardiet*

Sjukdomar i perikardiet, inklusive perikardit, perikardiell utgjutning och hjärttamponad, vissa med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på sjukdomar i perikardiet.

Vid misstänkt grad 1 perikardit ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras och kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer omedelbart initieras. Vid misstänkt grad ≥ 2 sjukdom i perikardiet ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras. Inled omedelbart behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande och initiera omedelbart kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer. När en diagnos av sjukdom i perikardiet grad ≥ 2 har fastställts måste behandling med atezolizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

*Hemofagocyterande lymfohistiocytos*

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får atezolizumab (se avsnitt 4.8). HLH bör tas i beaktande när förekomsten av cytokinfrisättningssyndrom är atypisk eller förlängd. Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom för HLH. Vid misstänkt HLH måste atezolizumab sättas ut permanent och patienterna ska remitteras till en specialist för vidare diagnos och hantering.

*Andra immunmedierade biverkningar*

Med tanke på verkningsmekanismen för atezolizumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar inträffa, däribland icke-infektiös cystit.

Utvärdera alla misstänkta immunmedierade biverkningar för att utesluta andra orsaker. Patienterna bör övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierade biverkningar och, baserat på reaktionens svårighetsgrad, hanteras med hjälp av behandlingsmodifieringar och kortikosteroider utefter kliniskt behov (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har observerats med atezolizumab, inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.8). Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 ska infusionshastigheten minskas, eller uppehåll göras i behandlingen. Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 ska behandlingen sättas ut permanent. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 kan behandlingen med atezolizumab återupptas under noggrann övervakning; premedicinering med antipyretikum och antihistaminer ska övervägas.

Sjukdomsrelaterade försiktighetsåtgärder

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin för metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp*

Behandlande läkare bör noggrant överväga de kombinerade riskerna med behandlingen med de fyra läkemedlen atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.8).

*Användning av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel för metastaserad TNBC*

Neutropeni och perifer neuropati som inträffar under behandling med atezolizumab och nab-paklitaxel kan bli reversibla vid uppehåll av nab-paklitaxel. Behandlande läkare bör konsultera produktresumén för nab-paklitaxel gällande särskilda försiktighetsåtgärder och kontraindikationer för detta läkemedel.

*Användning av atezolizumab vid UC för tidigare obehandlade patienter då cisplatin inte anses lämpligt*

Baseline och prognostiska sjukdomskaraktäristika för studiepopulationen i IMvigor210 kohort 1 var övergripande jämförbara med patienter i klinik som skulle anses olämpliga för cisplatin men lämpliga för karboplatinbaserad kombinationskemoterapi. Otillräckliga data finns för subgruppen av patienter som inte passar för någon kemoterapi, och därför ska atezolizumab användas med försiktighet hos dessa patienter efter noggrann utvärdering av den potentiella risk-nyttabalansen på en individuell nivå.

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin*

Patienter med NSCLC som hade en tydlig tumörinfiltration in i de stora kärlen i thorax eller tydlig kavitation av lungskador, vilket sågs på avbildning, exkluderades från den pivotala kliniska prövningen IMpower150 efter att flera fall av dödliga lungblödningar observerades, vilket är en känd riskfaktor av behandling med bevacizumab.

I frånvaro av data ska atezolizumab användas med försiktighet i ovan nämnda populationer efter noggrann utvärdering av nytta-riskbalansen för patienten.

*Avändning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin hos EGFR+ patienter med NSCLC som har progredierat med erlotinib+bevacizumab*

I studie IMpower150 finns inga effektdata för atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin hos patienter med EGFR+ som tidigare har progredierat med erlotinib+bevacizumab.

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab vid HCC*

Data för HCC-patienter med Child-Pugh B-leversjukdom behandlade med atezolizumab i kombination med bevacizumab är mycket begränsade och det finns för närvarande inga tillgängliga data för HCC-patienter med Child-Pugh C-leversjukdom.

Patienter som behandlades med bevacizumab har en ökad risk för blödning och fall av allvarliga gastrointestinala blödningar, inklusive fall med dödlig utgång, rapporterades hos patienter med HCC som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Hos patienter med HCC bör screening för och efterföljande behandling av varicier i esofagus utföras enligt klinisk praxis före behandlingsstart med kombinationen atezolizumab och bevacizumab. Bevacizumab ska sättas ut permanent hos patienter som får blödning av grad 3 eller 4 med kombinationsbehandlingen. Se produktresumén för bevacizumab.

Diabetes mellitus kan inträffa under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Läkare bör övervaka blodsockervärdena före och regelbundet under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab när det är kliniskt indicerat.

*Användning av atezolizumab som monoterapi vid första linjens behandling av metastaserad NSCLC*

Läkare bör beakta den fördröjda debuten av effekt av atezolizumab innan initiering av första linjens behandling som monoterapi hos patienter med NSCLC. Ett högre antal dödsfall inom 2,5 månader efter randomisering observerades med atezolizumab jämfört med kemoterapi. Ingen specifik faktor förknippad med tidig död kunde identifieras (se avsnitt 5.1).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: anamnes med autoimmun sjukdom, anamnes med pneumonit, aktiva hjärnmetastaser, ECOG PS ≥ 2 (förutom för patienter med avancerad NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad behandling), HIV, hepatit B- eller hepatit C-infektion (för icke-HCC-patienter), signifikant kardiovaskulär sjukdom och patienter med otillräcklig hematologisk funktion och otillräcklig funktion i slutorgan. Patienter som behandlats med levande försvagat vaccin inom 28 dagar före studiestart, systemiska immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före inklusionen, terapeutisk oral eller intravenös antibiotika inom 2 veckor före initiering av studiebehandling exkluderades från kliniska studier.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller polysorbat 20. Varje injektionsflaska med Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 5,6 mg polysorbat 20, vilket motsvarar 0,4 mg/ml. Varje injektionsflaska med Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 8 mg polysorbat 20, vilket motsvarar 0,4 mg/ml. Polysorbat 20 kan orsaka allergiska reaktioner.

Patientkort

Förskrivaren måste diskutera riskerna med Tecentriq‑behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära det med sig.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med atezolizumab. Eftersom atezolizumab elimineras från blodomloppet genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av behandling med atezolizumab bör undvikas på grund av dess potentiella påverkan på atezolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas för att behandla immunmedierade biverkningar efter behandlingsstart med atezolizumab (se avsnitt 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med atezolizumab och i 5 månader efter den sista dosen av atezolizumab.

Graviditet

Det finns inga data gällande användning av atezolizumab hos gravida kvinnor. Inga utvecklingsstudier eller reproduktionsstudier har utförts med atezolizumab. Studier i murina djurmodeller har visat att blockering av signalvägen PD-L1/PD-1 kan leda till en immunmedierad bortstötning av det växande fostret vilket kan resultera i fosterförlust (se avsnitt 5.3). Baserat på dess verkingsmekanism tyder dessa resultat på en potentiell risk för att administrering av atezolizumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av abort eller dödfödsel.

Det är känt att humant immunglobulin G1 (IgG1) passerar placentabarriären och därför kan atezolizumab, som är en IgG1, potentiellt överföras från modern till fostret.

Atezolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med atezolizumab.

Amning

Det är okänt om atezolizumab utsöndras i human bröstmjölk. Atezolizumab är en monoklonal antikropp och kan förväntas finnas i den första mjölken och i låga nivåer därefter. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Tecentriq ska avbrytas efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av atezolizumab på fertilitet. Inga toxicitetsstudier för utveckling eller reproduktion har utförts med atezolizumab, men baserat på en 26‑veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering hade atezolizumab effekt på menstruationscykeln vid en AUC som var ungefär 6 gånger så stor som hos patienter som fått rekommenderad dos. Denna effekt var reversibel (se avsnitt 5.3). Det fanns ingen effekt av atezolizumab på manliga reproduktionsorgan.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tecentriq har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever trötthet ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avtagit (se avsnitt 4.8).

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för atezolizumab som monoterapi är baserad på poolade data från 5039 patienter med olika tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (> 10 %) var trötthet (29,3 %), minskad aptit (20,1 %), utslag (19,7 %), illamående (18,8 %), hosta (18,2 %), diarré (18,1 %), pyrexi (17,9 %), dyspné (16,6 %), artralgi (16,2 %), pruritus (13,3 %), asteni (13 %), ryggsmärta (12,2 %), kräkning (11,7 %), urinvägsinfektion (11,0 %) och huvudvärk (10,2 %).

Säkerhetsprofilen för atezolizumab givet i kombination med andra läkemedel, har utvärderats hos 4535 patienter med multipla tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (> 20%) var anemi (36,8 %), neutropeni (36,6 %), illamående (35,5 %), trötthet (33,1 %), alopeci (28,1 %), utslag (27,8 %), diarré (27,6 %), trombocytopeni (27,1 %), förstoppning (25,8 %), minskad aptit (24,7 %) och perifer neuropati (24,4 %).

*Användande av atezolizumab vid adjuvant behandling av NSCLC*

Säkerhetsprofilen för atezolizumab vid adjuvant behandling i patientpopulationen med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) (IMpower010) var generellt överensstämmande med den övergripande poolade säkerhetsprofilen för monoterapi vid behandling av avancerad sjukdom. Dock var förekomsten av immunmedierade biverkningar till följd av atezolizumab i IMpower010 51,7 % jämfört med 38,4 % i den poolade monoterapipopulationen med avancerad sjukdom. Inga nya immunmedierade biverkningar identifierades vid adjuvant behandling.

*Användande av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin*

I första linjens NSCLC-studien (IMpower150) observerades en övergripande högre frekvens av biverkningar i behandlingsarmen med de fyra läkemedlen atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin jämfört med atezolizumab, paklitaxel och karboplatin, inklusive händelser av grad 3 och grad 4 (63,6 % jämfört med 57,5 %), händelser av grad 5 (6,1 % jämfört med 2,5 %), biverkningar av särskilt intresse för atezolizumab (52,4 % jämfört med 48,0 %), såväl som biverkningar som leder till att någon studiebehandling avbryts (33,8 % jämfört med 13,3 %). Illamående, diarré, stomatit, trötthet, pyrexi, mukosal inflammation, minskad aptit, viktnedgång, hypertoni och proteinuri rapporterades med en högre frekvens (≥ 5 % skillnad) för patienter som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin. Andra kliniskt signifikanta biverkningar som observerades mer frekvent i behandlingsarmen med atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin var epistaxis, hemoptys, cerebrovaskulära händelser, inklusive fall med dödlig utgång.

Ytterligare information rörande allvarliga biverkningar finns i avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) och frekvens, tabell 3 avser atezolizumab givet som monoterapi eller i kombinationsbehandling. Biverkingar som är kända för att inträffa när atezolizumab eller kemoterapier ges ensamt, kan förekomma när dessa läkemedel ges i kombinationsbehandling, även om dessa biverkningar inte har rapporterats i kliniska prövningar med kombinationsbehandling. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Sammanfattning av biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med atezolizumab**

| **Atezolizumab monoterapi** | | **Atezolizumab i kombinationsbehandling** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** | | |
| Mycket vanliga | urinvägsinfektiona | lunginfektionb |
| Vanliga |  | sepsisaj |
| **Blodet och lymfsystemet** | |  |
| Mycket vanliga |  | anemi, trombocytopenid, neutropenie, leukopenif |
| Vanliga | trombocytopenid | lymfopenig |
| Sällsynta | hemofagocyterande lymfohistiocytos | hemofagocyterande lymfohistiocytos |
| **Immunsystemet** | |  |
| Vanliga | infusionsrelaterade reaktionerh | infusionsrelaterade reaktionerh |
| **Endokrina systemet** | |  |
| Mycket vanliga |  | hypotyreosi |
| Vanliga | hypotyreosi, hypertyreosj | hypertyreosj |
| Mindre vanliga | diabetes mellitusk, binjurebarksinsufficiensl, hypofysitm | hypofysitm |
| **Metabolism och nutrition** | |  |
| Mycket vanliga | minskad aptit | minskad aptit |
| Vanliga | hypokalemiae, hyponatremiaf, hyperglykemi | hypokalemiae, hyponatremiaf, hypomagnesemin |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | |  |
| Mycket vanliga | huvudvärk | perifer neuropatio, huvudvärk |
| Vanliga | perifer neuropatio | svimning, yrsel |
| Mindre vanliga | Guillain-Barrés syndromp, meningoencefalitq |  |
| Sällsynta | myasteniskt syndromr, facialispares, myelit | facialispares |
| **Ögon** | | |
| Sällsynta | uveit |  |
| **Hjärtat** | |  |
| Vanliga | sjukdomar i perikardietao |  |
| Mindre vanliga |  | sjukdomar i perikardietao |
| Sällsynta | myokardits |  |
| **Blodkärl** | |  |
| Mycket vanliga |  | hypertoniai |
| Vanliga | hypotoni |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | |  |
| Mycket vanliga | dyspné, hosta | dyspné, hosta, nasofaryngitam |
| Vanliga | pneumonitt, hypoxiag, nasofaryngitam | dysfoni |
| **Magtarmkanalen** | |  |
| Mycket vanliga | illamående, kräkning, diarréu | illamående, kräkning, diarréu, förstoppning |
| Vanliga | kolitv, buksmärta, dysfagi, orofaryngeal smärtaw, muntorrhet | stomatit, dysgeusi, kolitv |
| Mindre vanliga | pankreatitx |  |
| Sällsynta | celiaki | celiaki |
| **Lever och gallvägar** | |  |
| Vanliga | ökning av ASAT, ökning av ALAT, hepatity | ökning av ASAT, ökning av ALAT |
| **Hud och subkutan vävnad** | |  |
| Mycket vanliga | utslagz, pruritus | utslagz, pruritus, alopeciah |
| Vanliga | torr hudap |  |
| Mindre vanliga | svåra kutana biverkningarak, psoriasisan, lichensjukdomaraq | svåra kutana biverkningarak, psoriasisan |
| Sällsynta | pemfigoid | pemfigoid, lichensjukdomaraq |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | |  |
| Mycket vanliga | artralgi, ryggsmärta | artralgi, muskuloskeletal smärtaaa, ryggsmärta |
| Vanliga | muskuloskeletal smärtaaa |  |
| Mindre vanliga | myositab |  |
| **Njurar och urinvägar** | | |
| Vanliga | förhöjt blodkreatininc | proteinuriac, förhöjt blodkreatininc |
| Mindre vanliga | nefritad |  |
| Ingen känd | icke-infektiös cystital |  |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |  |
| Mycket vanliga | feber, trötthet, asteni | feber, trötthet, asteni, perifert ödem |
| Vanliga | influensaliknande symtom, frossa |  |
| **Undersökningar** | | |
| Vanliga |  | ökning av alkaliska fosfataser i blodet |
| Mindre vanliga | förhöjt kreatininfosfokinas i blodet |  |

a Inkluderar rapporter gällande urinvägsinfektioner, cystit, pyelonefrit, escherichia urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, njurinfektion, akut pyelonefrit, kronisk pyelonefrit, pyelit, renal absess, streptokockinfektion i urinvägarna, uretrit, svamporsakad urinvägsinfektion, pseudomonal urinvägsinfektion.

b Inkluderar rapporter gällande pneumoni, bronkit, nedre luftvägsinfektion, infektiös vätskeutgjutning i lungsäcken, trakeobronkit, atypisk pneumoni, lungabscess, infektiös exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom, paracancerös pneumoni, pyopneumothorax, pleurit, post procedural pneumoni.

c Inkluderar rapporter gällande förhöjt blodkreatinin, hyperkreatininemi.

d Inkluderar rapporter gällande immun trombocytopeni, trombocytopeni, minskat antal trombocyter.

e Inkluderar rapporter gällande neutropeni, minskat antal neutrofiler, febril neutropeni, neutropen sepsis, granulocytopeni.

f Inkluderar rapporter gällande minskat antal vita blodkroppar och leukopeni.

g Inkluderar rapporter gällande lymfopeni, minskat antal lymfocyter.

h Inkluderar rapporter gällande infusionsrelaterade reaktioner, cytokinfrisättningssyndrom, hypersensitivitet, anafylaxi.

i Inkluderar rapporter gällande anti-tyroid-antikroppspositiv, autoimmun hypotyreos, autoimmun tyreoidit, minskad nivå av tyreoideastimulerande hormon i blodet, förhöjd nivå av tyreoideastimulerande hormon i blodet, euthyroid-sick syndrome, struma, hypotyreodism, immunmedierad hypotyroidism, immunmedierad tyreoidit, myxödem, primär hypotyreodism, tyroideaförändringar, minskad nivå av tyroideahormoner, onormala resultat vid sköldkörtelfunktionstest, tyreoidit, akut tyroidit, minskad nivå av tyroxin, minskad nivå av fritt tyroxin, ökad nivå av fritt tyroxin, tyroxinökning, minskad nivå av trijodtyronin, förhöjd nivå av trijodtyronin, onormal nivå av fritt trijodtyronin, minskad nivå av fritt trijodtyronin, ökad nivå av fritt trijodtyronin, tyst tyreoidit.

j Inkluderar rapporter gällande hypertyreos, giftstruma, endokrin oftalmopati, exoftalmus.

k Inkluderar rapporter gällande diabetes mellitus, diabetes mellitus typ 1, ketoacidos kopplad till diabetes, ketoacidos.

l Inkluderar rapporter gällande binjurebarksinsufficiens, minskat kortikotropin i blodet, glukokortioidbrist, primär binjurebarkinsufficiens, sekundär binjurebarkinsufficiens.

m Inkluderar rapporter gällande hypofysit, hypopituitarism, sekundär binjurebarkinsufficiens, temperaturreglerande störning.

n Inkluderar rapporter gällande hypomagnesemi, minskad nivå av magnesium i blodet.

o Inkluderar rapporter gällande perifer neuropati, autoimmun neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati, herpes zoster, perifer motorisk neuropati, neuralgisk amyotrofi, perifer sensomotorisk neuropati, toxisk neuropati, axonal neuropati, lumbosakral plexopati, neuropatisk artropati, perifier nervinfektion, neurit, immunmedierad neuropati.

p Inkluderar rapporter gällande Guillain-Barrés syndrom, uppåtstigande slapp förlamning, och demyeliniserande polyneuropati.

q Inkluderar rapporter gällande encefalit, autoimmun encefalit, meningit, aseptisk meningit, fotofobi.

r Inkluderar rapporter gällande myastenia gravis.

s Inkluderar rapporter om myokardit, autoimmun myokardit, immunmedierad myokardit.

t Inkluderar rapporter gällande pneumonit, lunginfiltration, bronkiolit, immunmedierad lungsjukdom, immunmedierad pneumonit, interstitiell lungsjukdom, alveolit, lungopacitet, pulmonell fibros, pulmonell toxicitet, strålningspneumonit.

u Inkluderar rapporter gällande diarré, brådskande defekation, frekventa tarmrörelser, gastrointestinal hypermotilitet.

v Inkluderar rapporter gällande kolit, autoimmun kolit, ischemisk kolit, mikroskopisk kolit, ulcerös kolit, diversion kolit, eosinofil kolit, immunmedierad enterokolit.

w Inkluderar rapporter gällande orofaryngeal smärta, orofaryngealt obehag, irritation i halsen.

x Inkluderar rapporter gällande autoimmun pankreatit, pankreatit,akut pankreatit, förhöjt lipas, förhöjt amylas.

y Inkluderar rapporter gällande ascites, autoimmun hepatit, hepatisk cytolys, hepatit och akut hepatit, toxisk hepatit, levertoxicitet, immunmedierad hepatit, leversjukdom, läkemedelsinducerad leverskada, leversvikt, leversteatos, leverlesion, leverskada, blödande varicer i esofagus, varicer i esofagus, spontan bakteriell peritonit.

z Inkluderar rapporter gällande akne, blåsor, dermatit, akneformad dermatit, allergisk dermatit, läkemedelsrelaterade utslag, eksem, infekterade eksem, erytem, erytem på ögonlocket, utslag på ögonlocket, fixed eruption, follikulit, furunkel, handdermatit, immunmedierad dermatit, blåsor på läppar, orala blodblåsor, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, pemfigoid, utslag, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, morbilliformt utslag, papulösa utslag, papuloskvamösa utslag, pruritiska utslag, pustulösa utslag, vesikulära utslag, skrotal dermatit, seborroisk dermatit, exfoliation av hud, hudtoxicitet, sår på huden, vaskulära access-utslag på stället.

aa Inkluderar rapporter gällande muskuloskeletal smärta, myalgi, skelettsmärta.

ab Inkluderar rapporter gällande myosit, rabdomyolys, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, muskelabsess, förekomst av myoglobin i urinen, myopati, polymyosit.

ac Inkluderar rapporter gällande proteinuri, protein i urinen, hemoglobinuri, avvikande urin, nefrotiskt syndrom, albuminuri.

ad Inkluderar rapporter gällande nefrit, autoimmun nefrit, Henoch-Schonlein purpura nefrit, paraneoplastisk glomerulonefrit, tubulointerstitiell nefrit.

ae Inkluderar rapporter gällande hypokalemi, minskat blodkalium.

af Inkluderar rapporter gällande hyponatremi, minskat blodnatrium.

ag Inkluderar rapporter gällande hypoxi, minskad syrgasmättnad, minskat pO2.

ah Inkluderar rapporter gällande alopeci, madaros, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrikos.

ai Inkluderar rapporter om hypertoni, ökat blodtryck, hypertonisk kris, ökat systoliskt blodtryck, diastolisk hypertoni, otillräcklig blodtryckskontroll, hypertonisk retinopati, hypertensiv nefropati, essentiell hypertoni, ortostatisk hypertoni.

aj Inkluderar rapporter gällande sepsis, septisk chock, urosepsis, neutropen sepsis, pulmonell sepsis, bakteriell sepsis, klebsiellasepsis, sepsis i buken, candidasepsis, escherichiasepsis, pseudomonal sepsis, stafylokocksepsis.

ak Inkluderar rapporter gällande bullös dermatit, exfolativt utslag, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, generaliserad exfoliativ dermatit, toxisk huderuption, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, toxisk epidermal nekrolys, kutan vaskulit.

al Inkluderar rapporter gällande icke-infektiös cystit och immunmedierad cystit.

am Inkluderar rapporter gällande nasofaryngit, nästäppa och rinorré.

an Inkluderar rapporter gällande psoriasis, psoriasiform dermatit.

ao Inkluderar rapporter gällande perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad och konstruktiv perikardit.

ap Inkluderar rapporter gällande torr hud, xeros.

aq Inkluderar rapporter gällande lichenoid keratos, lichen sclerosus och lichen planus.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data nedan beskriver information rörande signifikanta biverkningar av atezolizumab som monoterapi i samband med kliniska prövningar (se avsnitt 5.1). Detaljer rörande de signifikanta biverkningarna av atezolizumab då det getts i kombination presenteras om kliniskt relevanta skillnader noterades i jämförelse med atezolizumab monoterapi. Riktlinjer för hur dessa biverkningar ska hanteras beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

*Immunmedierad pneumonit*

Pneumonit förekom hos 3,0 % (151/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av dessa patienter, drabbades tre av fatala biverkningar. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 3,7 månader (intervall 3 dagar till 29,8 månader). Mediandurationen var 1,7 månader (intervall 0 dagar till 27,8+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pneumonit ledde till utsättande av atezolizumab hos 41 (0,8 %) av patienterna. Pneumonit krävde behandling med kortikosteroider hos 1,8 % (92/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad hepatit*

Hepatit förekom hos 1,7 % (88/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 88 patienterna, drabbades tre av fatala biverkningar. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 1,4 månader (intervall 0 dagar till 26,3 månader). Mediandurationen var 1 månad (intervall 0 dagar till 52,1+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Hepatit ledde till utsättande av atezolizumab hos 46 (0,9 %) av patienterna. Hepatit krävde behandling med kortikosteroider hos 2,6 % (130/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad kolit*

Kolit förekom hos 1,2 % (62/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst av kolit var 4,5 månader (intervall 15 dagar till 36,4 månader). Mediandurationen var 1,4 månader (intervall 3 dagar till 50,2+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Kolit ledde till utsättande av atezolizumab hos 24 (0,5 %) av patienterna. Kolit krävde behandling med kortikosteroider hos 0,6 % (30/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierade endokrinopatier*

*Tyroideasjukdomar*

Hypotyreos förekom hos 8,5 % (427/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 4,2 månader (intervall 0 dagar till 38,5 månader). Hypotyreos förekom hos 17,4 % (86/495) av de patienter som behandlades adjuvant med atezolizumab monoterapi vid tidigt stadium av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 4,0 månader (intervall 22 dagar till 11,8 månader).

Hypertyreos förekom hos 2,4 % (121/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 2,7 månader (intervall 0 dagar till 24,3 månader). Hypertyreos förekom hos 6,5 % (32/495) av de patienter som behandlades adjuvant med atezolizumab monoterapi vid tidigt stadium av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 2,8 månader (intervall 1 dag till 9,9 månader).

*Binjurebarksinsufficiens*

Binjurebarksinsufficiens förekom hos 0,5 % (25/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 6,2 månader (intervall 3 dagar till 21,4 månader). Binjurebarksinsufficiensen ledde till utsättande av atezolizumab hos 5 (0,1 %) patienter. Binjurebarksinsufficiensen krävde behandling med kortikosteroider hos 0,4 % (20/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Hypofysit*

Hypofysit förekom hos 0,2 % (9/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5,3 månader (intervall 21 dagar till 13,7 månader). För sex (0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider och behandling med atezolizumab avbröts hos 1 (< 0,1 %) patient.

Hypofysit förekom hos 1,4 % (15/1093) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med paklitaxel följt av atezolizumab, täta doser med doxorubicin eller epirubicin och cyklofosfamid. Mediantiden till uppkomst var 3,8 månader (intervall: 2,4 till 10,7 månader). För elva patienter (1,0 %) krävdes behandling med kortikosteroider. Behandling med atezolizumab avbröts hos 7 (0,6 %) patienter.

Hypofysit förekom hos 0,8 % (3/393) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin. Mediantiden till uppkomst var 7,7 månader (intervall 5,0 till 8,8 månader). För två patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

Hypofysit förekom hos 0,4 % (2/473) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med nab- paklitaxel och karboplatin. Mediantiden till uppkomst var 5,2 månader (intervall 5,1 till 5,3 månader). För båda patienterna krävdes behandling med kortikosteroider.

*Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus förekom hos 0,6 % (30/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5,5 månader (intervall 3 dagar till 29,0 månader). Diabetes mellitus ledde till utsättande av atezolizumab hos < 0,1 % (3/5039) patienter. För fyra (<0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

Diabetes mellitus förekom hos 2,0 % (10/493) av de HCC-patienter som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Mediantiden till uppkomst var 4,4 månader (intervall 1,2 månader till 8,3 månader). Inga händelser av diabetes mellitus ledde till att atezolizumab avbröts.

*Immunmedierad meningoencefalit*

Meningoencefalit inträffade hos 0,4 % (22/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 15 dagar (intervall 0 dagar till 12,5 månader). Mediandurationen var 24 dagar (intervall 6 dagar till 14,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde).

Meningoencefalit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (12/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab och åtta patienter (0,2 %) avbröt behandlingen med atezolizumab.

*Immunmedierade neuropatier*

*Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati*

Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati inträffade hos 0,1 % (6/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 4,1 månader (intervall 18 dagar till 8,1 månader). Mediandurationen var 8,0 månader (intervall 18 dagar till 24,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Guillain-Barrés syndrom ledde till utsättande av atezolizumab hos 1 (< 0,1 %) av patienterna. Guillain-Barrés syndrom krävde behandling med kortikosteroider hos < 0,1 % (3/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad facialispares*

Facialispares inträffade hos < 0,1 % (1/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Tid till uppkomst var 29 dagar. Durationen var 1,1 månader. Händelsen krävde inte behandling med kortikosteroider och händelsen ledde inte till att behandlingen med atezolizumab avbröts.

*Immunmedierad myelit*

Myelit inträffade hos < 0,1 % (1/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Tid till uppkomst var 3 dagar. Händelsen krävde behandling med kortikosteroider men ledde inte till att behandlingen med atezolizumab avbröts.

*Myasteniskt syndrom*

Myastenia gravis inträffade hos < 0,1% (2/5039) av patienterna (inklusive 1 fall med dödlig utgång) som fick atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 2,6 månader (intervall 1,2 månader till 4 månader).

*Immunmedierad pankreatit*

Pankreatit, inklusive förhöjda nivåer av amylas eller lipas inträffade hos 0,8 % (40/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5 månader (intervall 0 dagar till 24,8 månader). Mediandurationen var 24 dagar (intervall 3 dagar till 40,4+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pankreatit ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) patienter. Pankreatit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (8/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad myokardit*

Myokardit inträffade hos < 0,1 % (5/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 5 patienterna, drabbades en av fatal biverkning vid adjuvant behandling av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 3,7 månader (intervall 1,5 till 4,9 månader). Mediandurationen var 14 dagar (intervall 12 dagar till 2,8 månader). Myokardit ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0, 1 %) patienter. För tre (< 0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierad nefrit*

Nefrit inträffade hos 0,2 % (11/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab. Mediantiden till uppkomst var 5,1 månader (intervall 3 dagar till 17,5 månader). Nefrit ledde till utsättande av atezolizumab hos 5 (≤ 0,1 %) patienter. För fem (0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierad myosit*

Myosit inträffade hos 0,6 % (32/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 3,5 månader (intervall 12 dagar till 11,5 månader). Mediandurationen var 3,2 månader (intervall 9 dagar till 51,1+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Myosit ledde till utsättande av atezolizumab hos 6 (0,1 %) patienter. För tio (0,2 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierade svåra kutana biverkningar*

Svåra kutana biverkningar (SCARs) inträffade hos 0,6 % (30/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 30 patienterna, drabbades en av en fatal biverkning. Mediantiden till uppkomst var 4,8 månader (intervall 3 dagar till 15,5 månader). Mediandurationen var 2,4 månader (intervall 1 dag till 37,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). SCARs ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) patienter. SCARs som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (9/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierade sjukdomar i perikardiet*

Sjukdomar i perikardiet inträffade hos 1 % (49/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 1,4 månader (intervall 6 dagar till 17,5 månader). Mediandurationen var 2,5 månader (intervall 0 dagar till 51,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Sjukdomar i perikardiet ledde till utsättande av Tecentriq hos 3 (< 0,1 %) patienter. Sjukdomar i perikardiet som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (7/5039) av patienterna.

*Klasseffekter av immuncheckpointhämmare*

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av atezolizumab för behandling av exokrin pankreasinsufficiens.

*Immunogenicitet*

I flera fas II och fas III-studier utvecklade 13,1 % till 54,1 % av patienterna behandlingsorsakade anti-läkemedelsantikroppar (ADAs). Patienter som utvecklade behandlingsorsakade ADAs tenderade att ha övergripande sämre hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline. Dessa obalanser i hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline kan grumla tolkningen av farmakokinetiska analyser samt effekt- och säkerhetsanalyser. Explorativa analyser justerade för obalanser i hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline utfördes för att bedöma påverkan av ADA på effekten. Dessa analyser uteslöt inte en möjlig förminskning av effektfördelarna hos patienter som utvecklade ADA jämfört med patienter som inte utvecklade ADA. Mediantiden till uppkomst av ADA varierade från 3 veckor till 5 veckor.

I poolade data för patienter behandlade med atezolizumab i monoterapi (n=3460) och vid kombinationsbehandling (n=2285), observerades följande biverkningsfrekvenser för den ADA-positiva populationen jämfört med den ADA-negativa populationen. Vid monoterapi var biverkningar av grad 3-4 46,2 % för ADA-positiva jämfört med 39,4 % för ADA-negativa, allvarliga biverkningar 39,6 % respektive 33,3 %, biverkningar som leder till att behandling avbryts 8,5 % respektive 7,8 %. Vid kombinationsbehandling var biverkningar av grad 3-4 63,9 % för ADA-positiva jämfört med 60,9 % för ADA-negativa, allvarliga biverkningar 43,9 % respektive 35,6 %, biverkningar som leder till att behandling avbryts 22,8 % respektive 18,4 %. Dock tillåter inte tillgängliga data att dra definitiva slutsatser om möjliga biverkningsmönster.

*Pediatriska patienter*

Säkerheten för atezolizumab hos barn och ungdomar har inte fastställts. Inga nya säkerhetssignaler observerades i en klinisk prövning med 69 pediatriska patienter (< 18 år) och säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

*Äldre*

Inga övergripande skillnader observerades mellan patienter i åldern < 65, 65-74 och 75-84 år som fick atezolizumab i monoterapi. Data för patienter ≥ 85 års ålder är allt för begränsade för att kunna dra några meningsfulla slutsatser om denna population.

I studien IMpower150 var åldersgruppen ≥ 65 förknippad med en ökad risk för att utveckla biverkningar hos patienter som fick atezolizumab i kombination med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel. I studierna IMpower150, IMpower133 och IMpower110 är data för patienter i åldern ≥ 75 för begränsade för att dra några slutsatser. I IPSOS-studien på första linjens patienter med NSCLC som inte är lämpliga för platinumbehandling, var det inga övergripande skillnader i säkerhetsprofilen för atezolizumab som monoterapi i första linjen mellan undergrupperna av patientålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Överdosering**

Det finns ingen information om överdosering av atezolizumab.

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare. ATC-kod: L01FF05.

Verkningsmekanism

Programmerad celldödligand-1 (PD-L1) kan uttryckas på tumörceller och/eller tumörinfiltrerande immunceller. PD-L1 kan bidra till hämningen av immunsvaret i tumörens mikromiljö. När PD-L1 binder till receptorerna PD-1 och B7.1 som finns på T-celler och antigenpresenterande celler, hämmas cytotoxisk T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion.

Atezolizumab är en Fc-modifierad, humaniserad immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp som binder direkt till PD-L1. Bindningen orsakar dubbelblockad av receptorerna PD-1 och B7.1 och motverkar PD‑L1/PD-1 medierad hämning av immunsvaret, samt reaktiverar immunsvaret mot tumören utan att inducera antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet. Atezolizumab inverkar inte på PD‑L2/PD‑1‑interaktionen och tillåter därmed PD‑L2/PD‑1‑medierade hämmande signaler att kvarstå.

Klinisk effekt och säkerhet

*Urotelialt karcinom*

*IMvigor211 (GO29294): Randomiserad studie på patienter med lokalt avancerat eller metastaterat UC som tidigare behandlats med kemoterapi*

En fas III, öppen, multicenter,internationell, randomiserad studie (IMvigor211), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med kemoterapi (prövarens val av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Studien exkluderade patienter med anamnes av autoimmuna sjukdomar, aktiva eller kortikosteroid-beroende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av ett systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Tumörbedömning utfördes var 9:e vecka under de första 54 veckorna och därefter var 12:e vecka. Tumörprover bedömdes prospektivt för PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera PD-L1-uttryckande subgrupper för analyserna som beskrivs nedan.

Totalt inkluderades 931 patienter. Patienterna randomiserades (1:1) för att behandlas med antingen atezolizumab eller kemoterapi. Randomisering stratifierades genom kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av PD-L1-uttryck på IC (< 5% jämfört med ≥ 5%), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3) och förekomst av levermetastaser eller inte. Prognostiska riskfaktorer inkluderade tid från tidigare kemoterapi på < 3 månader, ECOG-status av prestationsförmåga > 0 och hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab gavs i en fast dos på 1200 mg som en intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion av atezolizumab var tillåten. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning eller oacceptabel toxicitet. Vinflunin gavs i dosen 320 mg/m2 som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Paklitaxel gavs i dosen 175 mg/m2 som intravenös infusion under 3 timmar dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Docetaxel gavs i dosen 75 mg/m2 som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. För samtliga behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,8 månader för atezolizumab-armen, 2,1 månader för vinflunine- och paclitaxelarmen och 1,6 månader för docetaxel-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 67 år (intervall 31 till 88) och 77,1 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (72, 1 %), 53,9 % av patienterna i kemoterapiarmen fick vinflunin, 71,4 % av patienterna hade minst en prognostisk riskfaktor och 28,8 % hade levermetastaser vid baseline. Baseline ECOG-status av prestationsförmåga var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Urinblåsan var det primära tumörstället för 71,1 % av patienterna och 25,4 % av patienterna hade övre UC. Det var 24,2 % av patienterna som endast fick tidigare platinuminnehållande adjuvant eller neoadjuvant behandling med sjukdomsprogress inom 12 månader.

Det primära effektmåttet för IMvigor 211 är överlevnad (OS). Sekundära effektmått utvärderade av prövaren med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 är objektiv svarsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), och responsduration (DOR). Jämförelser med avseende på OS mellan behandlingsarmen och kontrollarmen inom populationerna IC2/3, IC1/2/3, och ITT (Intention-to-treat, dvs. hela patientgruppen) testades med användning av en hierarkistisk fastsekvenserad procedur baserad på en stratifierad log-ranktest vid tvåsidig nivå av 5 % enligt följande: steg 1) IC2/3 population, steg 2) IC1/2/3 population: steg 3) hela patientgruppen. OS-resultat för steg 2 och 3 vardera kan formellt testas för statistisk signifikans endast om resultatet i föregående steg var statistiskt signifikant.

Medianöverlevnadens uppföljningstid är 17 månader. Primäranalysen av studie IMvigor 211 nådde inte sin primära endpoint av OS. Atezolizumab visade inte en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med tidigare behandlat, lokalt avancerat eller metastaserat UC. Enligt den förspecificerade hierarkiska testordningen testades IC2/3-populationen först, med en OS HR på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21; median OS på 11,1 månader för atezolizumab jämfört med 10,6 månader för kemoterapi). Det stratifierade log-rank p-värdet var 0,41 och därför bedöms resultaten inte vara statistiskt signifikanta i denna population. Som en konsekvens kunde inga formella test av statistisk signifikans utföras för OS i IC1/2/3 eller för hela patientgruppen, och resultat av dessa analyser skulle bedömas som explorativa. Nyckelresultaten för hela patientgruppen sammanfattas i tabell 4. Kaplan-Meier-kurvan för OS i hela patientgruppen visas i figur 1.

En explorativ uppdaterad överlevnadsanalys utfördes med en uppföljning på medianduration för överlevnad på 34 månader i ITT-populationen. Median OS var 8,6 månader (95 % KI: 7,8, 9,6) i atezolizumab-armen och 8,0 månader (95 % KI: 7,2, 8,6) i kemoterapiarmen med en hazard ratio på 0,82 (95 % KI: 0,71, 0,94). I överensstämmelse med den trend som observerades vid primäranalys för andelen OS vid 12 månader, observerades numeriskt högre andel OS vid 24 månader och 30 månader för patienter i atezolizumab-armen jämfört med kemoterapiarmen i ITT-populationen. Procentandelen patienter som levde vid 24 månader (KM-estimat) var 12,7 % i kemoterapiarmen och 22,5 % i atezolizumab-armen; och vid 30 månader (KM-estimat) 9,8 % i kemoterapiarmen och 18,1 % i atezolizumab-armen.

**Tabell 4: Sammanfattning av effektanalys från IMvigor211**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | **Kemoterapi**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 324 (69,4 %) | 350 (75,4 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | 8,6 | 8,0 |
| 95 % KI | 7,8, 9,6 | 7,2, 8,6 |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,85 (0,73, 0,99) | |
| 12 månaders OS (%)\*\* | 39,2 % | 32,4 % |
| ***Sekundära och explorativa effektmått*** | | |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)*** | | |
| Antal händelser (%) | 407 (87,2 %) | 410 (88,4 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 2,1 | 4,0 |
| 95 % KI | 2,1, 2,2 | 3,4, 4,2 |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) | 1,10 (0,95, 1,26) | |
| ***Prövarbedömd ORR (RECIST v1.1)*** | n=462 | n=461 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 62 (13,4 %) | 62 (13,4 %) |
| 95 % KI | 10,45, 16,87 | 10,47, 16,91 |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 16 (3,5 %) | 16 (3,5 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 46 (10,0 %) | 46 (10,0 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 92 (19,9 %) | 162 (35,1 %) |
| ***Prövarbedömd DOR (RECIST v1.1)*** | n=62 | n=62 |
| Median i månader\*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95 % KI | 13,0, 21,7 | 6,1, 10,3 |

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

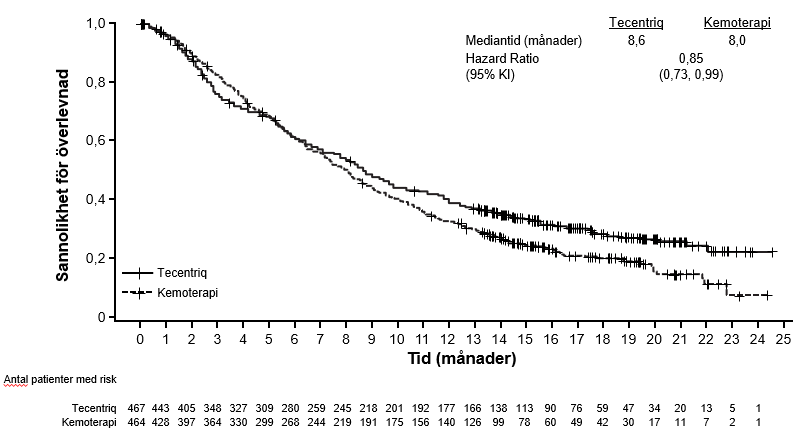
\* En analys av OS i hela patientgruppen utfördes baserat på stratifierad log-rank test och resulaten är endast för beskrivande ändamål (p = 0,0378); enligt förspecifierad analyshierarki, p-värdet för OS-analysen för hela patientgruppen kan inte anses statistiskt signifikant.

ǂ Stratifierad för kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av IC (<5 % jämfört med ≥5 %), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3), och levermetastaser (ja jämfört med nej).

\*\* Baserat på Kaplan-Meier estimat

\*\*\* Respons var pågående hos 63 % av patienterna med respons i atezolizumabarmen och hos 21% av patienterna med respons i kemoterapiarmen.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Enarmad studie på tidigare obehandlade patienter med urotelialt karcinom* *då cisplatin-behandling inte anses lämplig och hos patienter med urotelialt karcinom efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas II, multicenter, internationell enarmad klinisk studie med två kohorter, IMvigor210, utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC (urotelial blåscancer).

Studien inkluderade totalt 438 patienter och omfattade två patientkohorter. Kohort 1 inkluderade tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC, som inte var kvalificerade eller lämpliga för cisplatinbaserad kemoterapi eller som hade sjukdomsprogress minst 12 månader efter behandling med ett platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim. Kohort 2 inkluderade patienter som hade fått minst en platinumbaserad kemoterapiregim för lokalt avancerad eller metastaserad UC eller som hade sjukdomsprogress inom 12 månaders behandling med en platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim.

I kohort 1 behandlades 119 patienter med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills sjukdomsprogress. Medianåldern var 73 år. De flesta patienterna var män (81 %), och majoriteten av patienterna var vita (91 %).

Kohort 1 inkluderade 45 patienter (38 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 0, 50 patienter (42 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 1 och 24 patienter (20 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 2, 35 patienter (29 %) med inga riskfaktorer enligt Bajorin (ECOG-värde för prestationsförmåga ≥ 2 och viscerala metastaser), 66 patienter (56 %) med en riskfaktor enligt Bajorin och 18 patienter (15 %) med två riskfaktorer enlig Bajorin, 84 patienter (71 %) med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 60 ml/min), och 25 patienter (21 %) med levermetastaser.

Det primära effektmåttet för kohort 1 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) utvärderad av en oberoende granskningsfacilitet (independent review facility, IRF) med hjälp av RECIST v1.1.

Den primära analysen utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor. Medianvärdet för behandlingsdurationen var 15,0 veckor och medianvärdet för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad var 8,5 månader för hela patientgruppen. Det gick att påvisa kliniskt relevant ORR vilket utvärderades av en IRF med hjälp av RECIST v1.1. När den jämfördes med en pre-specificerad historisk kontrollresponsfrekvens på 10 % kunde statistisk signifikans dock inte uppnås för det primära effektmåttet. De bekräftade ORR som utvärderats av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) i hela patientgruppen. Medianvärdet för responsdurationen (DOR) uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen. Data gällande överlevnad (overall survival, OS) var inte mogna och andelen patienter med händelse var cirka 40 %. Medianvärdet för OS i alla subgrupper (PD-L1-uttryck ≥ 5 % and  ≥ 1 %) och i hela patientgruppen var 10,6 månader.

En uppdaterad analys utfördes med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 17,2 månader för kohort 1 och är sammanfattad i tabell 5. Medianvärdet för DOR uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen.

**Tabell 5: Sammanfattning av uppdaterad effektanalys (IMvigor210 kohort 1)**

| **Effektmått** | **PD-L1- uttryck på ≥ 5 % i IC** | **PD-L1- uttryck på ≥ 1 % i IC** | **Hela patientgruppen** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 9 (28,1 %) | 19 (23,8 %) | 27 (22,7 %) |
| 95 % KI | 13,8, 46,8 | 15,0, 34,6 | 15,5, 31,3 |
| Andel patienter med komplett respons (%)  95 % KI | 4 (12,5 %)  (3,5, 29,0) | 8 (10,0 %)  (4,4, 18,8) | 11 (9,2 %)  (4,7, 15,9) |
| Andel patienter med partiell respons (%)  95 % KI | 5 (15,6 %)  (5,3, 32,8) | 11 (13,8 %)  (7,1, 23,3) | 16 (13,4 %)  (7,9, 20,9) |
| ***DOR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Patienter med händelse (%) | 3 (33,3 %) | 5 (26,3 %) | 8 (29,6 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | NE (11,1, NE) | NE (NE) | NE (14,1, NE) |
| ***PFS (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Patienter med händelse (%) | 24 (75,0 %) | 59 (73,8 %) | 88 (73,9 %) |
| Median (månader) (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 |
| Patienter med händelse (%) | 18 (56,3 %) | 42 (52,5 %) | 59 (49,6 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | 12,3 (6,0, NE) | 14,1 (9,2, NE) | 15,9 (10,4, NE) |
| Andel överlevande vid 1 år (%) | 52,4 % | 54,8 % | 57,2 % |

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IC = tumörinfiltrerande immunceller; IRF = oberoende granskningsenhet (independent review facility); NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Vid tiden för den finala analysen av kohort 1 hade patienterna en uppföljningstid på 96,4 månader i median med avseende på överlevnad. Median OS var 12,3 månader (95 % KI: 6,0, 49,8) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 % (patienter som ingår i den terapeutiska indikationen).

I kohort 2 var det sammansatta effektmåttet bekräftad ORR utvärderad av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt ORR utvärderad av prövaren enligt Modified RECIST (mRECIST) kriterier. 310 patienter behandlades med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört. Den primära analysen av kohort 2 utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor. Studien uppnådde de sammansatta effektmåtten i kohort 2 och visade statistiskt signifikanta ORR utvärderade av IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt utvärderade av prövaren enligt mRECIST jämfört med en pre-specificerad historisk kontrollresponsfrekvens på 10 %.

En analys utfördes även med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 21,1 månader för kohort 2. Bekräftade ORR med IRF RECIST v1.1 var 28,0 % (95 % KI: 19,5, 37,9) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 19,3 % (95 % KI: 14,2, 25,4) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 15,8 % (95 % KI: 11,9, 20,4) i hela patientgruppen. Bekräftade ORR utvärderad av prövaren enligt mRECIST var 29,0 % (95 % KI; 20,4, 38,9) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 23.7 % (95 % KI: 18.1, 30.1) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1%, och 19,7 % (95 % KI: 15,4, 24,6) i hela patientgruppen. Värdet för komplett respons med IRF RECIST v1.1 för hela patientgruppen var 6,1 % (95 % KI: 3,7, 9,4). För kohort 2 uppnåddes inte medianvärdet för DOR i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen, men uppnåddes hos patienter med PD-L1-uttryck < 1 % (13,3 månader; 95 % KI 4,2, NE). Andelen OS vid 12 månader var 37 % för hela patientgruppen.

Vid tiden för den finala analysen av kohort 2 hade patienterna en uppföljningstid på 46,2 månader i median med avseende på överlevnad. Median OS var 11,9 månader (95 % KI: 9,0, 22,8) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 9,0 månader (95 % KI: 7,1, 11,1) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % och 7,9 månader (95 % KI: 6,7, 9,3) för hela patientgruppen.

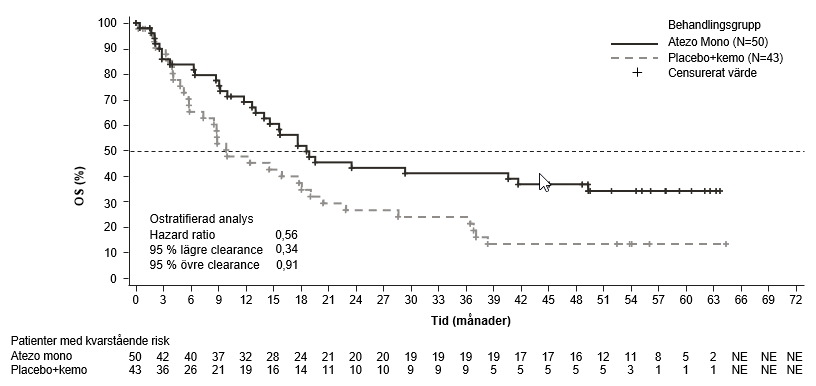
*IMvigor130 (WO30070): Fas III-studie med atezolizumab monoterapi och i kombination med platinumbaserad kemoterapi hos patienter med obehandlat lokalt avancerat eller metastaserat urotelialt karcinom*

En fas III multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, delvis blind studie (endast arm A och C), IMvigor130, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab + platinumbaserad kombinationskemoterapi (dvs. antingen cisplatin eller karboplatin med gemcitabin), arm A eller atezolizumab monoterapi (arm B, öppen arm) jämfört med placebo + platinumbaserad kombinationskemoterapi (arm C) på patienter med lokalt avancerat eller metastaserat urotelialt karcinom som inte tidigare fått systemisk behandling för metastaserad sjukdom. Det sammansatta effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av prövaren i arm A jämfört med arm C och överlevnad (OS) i arm A jämfört med arm C och därefter arm B jämfört med arm C, analyserat på ett hierarkiskt sätt. Överlevnad var inte statistiskt signifikant för jämförelse av arm A med Arm C, och därmed kunde ingen ytterligare formell testning utföras enligt den fördefinierade hierarkiska testordningen.

Baserat på rekommendation från en oberoende datamonitoreringskommitté (iDMC) efter en tidig granskning av överlevnadsdata, har inklusionen av patienter i behandlingsgruppen med atezolizumab monoterapi med tumörer som hade ett lågt PD-L1-uttryck (lägre än 5 % av immunceller som färgar positivt för PD-L1 med immunhistokemi med VENTANA PD-L1 [SP142] test) stoppats efter att minskad överlevnad observerats i denna subgrupp vid en oplanerad tidig analys. Detta inträffande dock efter att majoriteten av patienterna redan inkluderats.

Av 719 patienter som inkluderades i behandlingsgrupperna med atezolizumab som monoterapi (n=360) och enbart kemoterapi (n=359), var 50 respektive 43 patienter olämpliga för cisplatin enligt Galsky-kriterier och hade tumörer med högt PD-L1-uttryck (≥ 5 % av av immunceller som färgar positivt för PD-L1 med immunhistokemi utvärderat med VENTANA PD-L1 [SP142] test). I en explorativ analys i denna subgrupp av patienter var ostratifierad HR för OS 0,56 (95 % KI: 0,34, 0,91). Median OS var 18,6 månader (95 % KI: 14,0, 49,4) i armen med atezolizumab monoterapi jämfört med 10,0 månader (95 % KI: 7,4, 18,1) i armen med enbart kemoterapi (se figur 2).

**Figur 2 Kaplan-Meier-kurva för överlevnad hos patienter som inte anses lämpliga för behandling med cisplatin vars tumörer har ett högt PD-L1-uttryck (arm B jämfört med arm C)**



*Icke-småcellig lungcancer*

*Adjuvant behandling av tidigt stadium av NSCLC*

*IMpower010 (GO29527): Randomiserad fas III-studie hos patienter med resekterad NSCLC efter cisplatin-basead kemoterapi*

En öppen fas III multicenter, randomiserad studie, GO29527 (IMpower010), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab vid adjuvant behandling av patienter med stadie IB (tumörer ≥ 4 cm) – IIIA NSCLC (enligt Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer staging system, 7:e upplagan).

Följande urvalskriterier definierar patienter med hög risk för återfall som är inkluderade i den terapeutiska indikationen och reflekterar patientpopulationen med stadium II – IIIA enligt den 7:e upplagan av graderingssystemet för olika stadium.

Tumörstorlek ≥ 5 cm; eller tumörer av alla storlekar tillsammans med antingen N1- eller N2-status; eller tumörer som växer in i torakala strukturer (direkt invaderar den parietala pleuran, bröstkorgsvägg, diafragma, diafragmanerven, mediastinal pleura, parietala perikardiet, mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, tillbakalöpande laryngealnerv, esofagus, kota, carina); eller tumörer som involverar huvudbronker < 2 cm distalt till carina men utan involvering av carina; eller tumörer som är associerade med atelektas eller obstruktiv pneumonit i hela lungan; eller tumörer med separat(a) nod(er) i samma lob eller annan ipsilateral lob än den primära.

Studien inkluderade inte patienter som hade N2-status med tumörer som växer in i mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, tillbakalöpande laryngealnerv, esofagus, kota, carina eller med separat(a) tumörer nod(er) i en annan ipsilateral lob.

Totalt 1280 inkluderade patienter hade komplett tumörresektion och var kvalificerade att få upp till 4 cykler av cisplatin-baserad kemoterapi. De cisplatin-baserade kemoterapiregimerna är beskrivna i tabell 6.

**Tabell 6: Adjuvanta kemoterapiregimer (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvant cisplatin-baserad kemoterapi:**  cisplatin 75 mg/m2 intravenöst dag 1 i varje 21-dagarscykel med en av följande behandlingsregimer | vinorelbin 30 mg/m2 intravenöst, dag 1 och 8 |
| docetaxel 75 mg/m2 intravenöst, dag 1 |
| gemcitabin 1250 mg/m2 intravenöst, dag 1 och 8 |
| pemetrexed 500 mg/m2 intravenöst, dag 1 (icke skivepitel) |

Efter avslutad cisplatin-baserad kemoterapi (upp till fyra cykler), randomiserades totalt 1005 patienter i förhållandet 1:1 att få atezolizumab (behandlingsarm A) eller bästa understödjande behandling (behandlingsarm B). Atezolizumab gavs i en fast dos av 1200 mg som en intravenös infusion var 3:e vecka i 16 cykler såvida det inte uppstod sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, sjukdomsstadium, histologi och PD-L1-uttryck.

Patienter exkluderades om de hade en anamnes av autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före randomisering, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering. Utvärdering av tumören utfördes vid baseline av randomiseringsfasen och var 4:e månad under det första året efter cykel 1, dag 1 och sedan var 6:e månad till år fem och därefter varje år.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline i ITT-populationen var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 62 år (intervall: 26 till 84) och 67 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (73 %) och 24 % var asiater. De flesta var eller hade varit rökare (78 %) och prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (55 %) eller 1  (44 %). Totalt sett hade 12 % av patienterna stadium IB, 47 % hade stadium II och 41 % hade stadium IIIA sjukdom. Procentandelen av patienterna som hade tumörer med PD-L1-uttryck ≥ 1 % och ≥ 50 % på tumörceller (TC) baserat på VENTANA PD-L1 (SP263) test var 55 % respektive 26 %.

Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS) utvärderat av prövaren. DFS definierades som tiden från datum för randomisering till datumet för inträffandet av något av följande: första dokumentation av recividerande sjukdom, ny primär NSCLC eller dödsfall oavsett orsak, beroende på vad som först inträffade. Det primära effektmåttet var att utvärdera DFS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 1 % TC stadium II – IIIA. Huvudsakliga sekundära effektmått var att utvärdera DFS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA och överlevnad (OS) i ITT-populationen.

Vid tiden för interimsanalysen för DFS mötte studien sitt primära effektmått. I analysen av patienter med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (n = 209), observerades en förbättring av DFS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med bästa understödjande behandling. Resultaten var överensstämmande vid tiden för den finala analysen av DFS med en median uppföljningstid på 65 månader.

De viktigaste effektresultaten för DFS och OS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA, utan EGFR-mutationer och ALK-rearrangemang, är sammanställd i tabell 7. Kaplan-Meier-kurvan för DFS överlevnad visas i figur 3.

**Tabell 7: Sammanfattning av effekt i patientpopulationen med PD-L1-uttryck ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemang (IMpower010)**

| **Primära effektmått** | **Arm A**  (Atezolizumab) | **Arm B**  (Bästa understödjande behandling) | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***DFS utväderad av prövaren*** | n = 106 | n = 103 | |
| Antal händelser (%) | 34 (32,1 %) | 55 (53,4 %) | |
| Medianvärdet för DFS-duration (månader) | NE | 42,9 | |
| 95 % KI | (NE) | (32,0, NE) | |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,52 (0,33, 0,80)) | | |
| ***OS\**** | n = 106 | | n = 103 |
| Antal händelser (%) | 22 (20,8 %) | | 41 (39,8 %) |
| Median OS (månader) | NE | | 87,1 |
| 95 % KI | (NE) | | (72,0, NE) |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,47 (0,28, 0,80) | | |

DFS = Sjukdomsfri överlevnad (Disease-free survival); KI = konfidensintervall; NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable)

\* Uppdaterad DFS och OS-analys vid klinisk brytpunkt 26 januari 2024

ǂ Stratifierad för stadium, kön och histologi.

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad i patientpopulationen med PD-L1-uttryck ≥** **50** **% TC stadium** **II** **–** **IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemang (IMpower010)**

A graph of a patient's survival

Description automatically generated

Den observerade förbättringen av DFS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med bästa understödjande behandling visades konsekvent över majoriteten av de förspecificerade undergrupperna i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemanginklusive både patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp (ostratifierad HR av 0,40, 95 % KI: 0,23, 0,70; median DFS NE jämfört med 36,8 månader) och patienter med NSCLC av skivepiteltyp (ostratifierad HR av 0,67, 95 % KI: 0,34, 1,32; median DFS kan inte beräknas).

*Första linjens behandling av avancerad NSCLC*

*IMpower150 (GO29436): Randomiserad fas III-studie hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med paklitaxel och karboplatin med eller utan bevacizumab*

En fas III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, IMpower150, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin, med eller utan bevacizumab, hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Patienter exkluderades från studien om de hade anamnes på autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering, aktiva eller obehandlade CNS-metastaser, tydlig tumörinfiltration in i de stora kärlen i torax eller tydlig kavitation av lungskador, vilket sågs på avbildning, Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1 och var 9:e vecka därefter. Tumörvävnaden utvärderades för PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera de PD-L1-uttryckande subgrupperna för analysen som beskrivs nedan.

Totalt inkluderades 1202 patienter och randomiserades (1:1:1) till att få en av de behandlingsregimer som beskrivs i tabell 8. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC.

**Tabell 8: Intravenösa behandlingsregimer (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktion**  **(Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhåll**  **(21-dagarscykler)** |
| A | atezolizumaba (1200 mg) + paklitaxel  (200 mg/m2) b,c + karboplatinc (AUC 6) | atezolizumaba (1200 mg) |
| B | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd  (15 mg/kg kroppsvikt) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c +  karboplatinc (AUC 6) | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) |
| C | bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) + paklitaxel  (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) |

a Atezolizumab administreras fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

b Startdosen av paklitaxel till patienter med asiatiskt ursprung var 175 mg/m2 på grund av den generellt högre förekomsten av hematologisk toxicitet hos patienter från asiatiska länder jämför med de från icke-asiatiska länder.

c Paklitaxel och karboplatin administreras tills 4 eller 6 cykler har genomförts eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffar först

d Bevacizumab administreras tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 63 år (intervall: 31 till 90) och 60 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (82 %). Ungefär 10 % av patienterna hade kända EGFR-mutationer, 4 % hade kända ALK-rearrangemang, 14 % hade levermetastaser vid baseline och de flesta patienter var eller hade varit rökare (80 %). Prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (43 %) eller 1 (57 %). 51 % av patienternas tumörer hade ett PD-L1-uttyck på ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC och 49 % av patienternas tumörer hade ett PD-L1-uttryck på < 1 % TC och < 1 % IC.

Vid tiden för den finala analysen av PFS hade patienterna en medianuppföljningstid av 15,3 månader. ITT-populationen, inklusive patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang som skulle ha haft tidigare behandling med tyrosinkinashämmare, demonstrerade en kliniskt meningsfull förbättring av PFS i arm B jämfört med arm C (HR av 0,61, 95 % KI: 0,52, 0,72; median PFS var 8,3 jämfört med 6,8 månader).

Vid tiden för interimsanalysen av överlevnad (OS) hade patienterna en medianuppföljningstid av 19,7 månader. De viktigaste reultaten från denna analys såväl som från den uppdaterade PFS-analysen i ITT-populationen sammanfattas i tabell 9 och 10. Kaplan-Meier-kurvan för OS i ITT-populationen visas i figur 4. Figur 5 sammanfattar resultaten för OS i ITT- och PD-L1-subgrupperna. Uppdaterade PFS-resultat presenteras också i figur 6 och 7.

**Tabell 9: Sammanfattning av uppdaterad effekt i ITT-populationen (IMpower150)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effektmått** | **Arm A**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm B**  **(atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm C**  **(bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| **Sekundära effektmått#** | | | |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v.1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Antal händelser (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) | 355 (88,8 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95 % KI | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) | (6,0, 7,0) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI) | 0,91 (0,78, 1,06) | 0,59 (0,50, 0,69) | --- |
| p-värde1,2 | 0,2194 | < 0,0001 |  |
| 12-månaders PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Interimsanalys av OS\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Antal dödsfall (%) | 206 (51,2 %) | 192 (48,0 %) | 230 (57,5 %) |
| Medianvärdet för tid till händelser (månader) | 19,5 | 19,8 | 14,9 |
| 95 % KI | (16,3, 21,3) | (17,4, 24,2) | (13,4, 17,1) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI) | 0,85 (0,71, 1,03) | 0,76 (0,63, 0,93) | --- |
| p-värde1,2 | 0,0983 | 0,006 |  |
| 6-månaders OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12-månaders OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Prövarbedömd bästa totalt svar3\* (RECIST v.1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 163 (40,6 %) | 224 (56,4 %) | 158 (40,2 %) |
| 95 % KI | (35,8, 45,6) | (51,4, 61,4) | (35,3, 45,2) |
| Andel med komplett respons (%) | 8 (2,0 %) | 11 (2,8 %) | 3 (0,8 %) |
| Antal med partiellt respons (%) | 155 (38,7 %) | 213 (53,7 %) | 155 (39,4 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Median i månader | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95 % KI | (7,1, 11,8) | (8,9, 15,7) | (5,5, 6,9) |

# Primära effektmått var PFS och OS och de analyserades i ITT-populationen vildtyp (WT), dvs. exklusive patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang.

1 Baserat på stratifierad log-rank test

2 För informerande syften; i ITT-populationen var jämförelser mellan arm B och arm C såväl som mellan arm A och arm C ännu inte formellt testade enligt den fördefinierade analyshierarkin

3 Bästa totalt svar för komplett och partiellt svar

‡ Stratifierat för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC

^ Arm C är jämförelsegruppen för samtliga hazard ratios

\* Uppdaterad PFS-analys och interimsanalys av OS vid klinisk brytpunkt 22 januari 2018

PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1, KI = konfidensintervall; DOR= responsduration (duration of response); OS = överlevnad (overall survival)

**Tabell 10: Sammanfattning av uppdaterad effekt i arm A jämfört med arm B i ITT-populationen (IMpower150)**

| **Primära effektmått** | **Arm A**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v.1.1\**** | n = 402 | n = 400 |
| Antal händelser (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 6,7 | 8,4 |
| 95 % KI | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) |
| Stratifierad hazard ratio‡^(95 % KI)  p-värde1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Interimsanalys av OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Antal dödsfall (%)  Mediantid till händelse (månader)  95 % KI | 206 (51,2 %)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0 %)  19,8  (17,4, 24,2) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI)  p-värde1,2 | 0,90 (0,74, 1,10)  0,3000 | |

1Baserat på stratifierad log-rank test

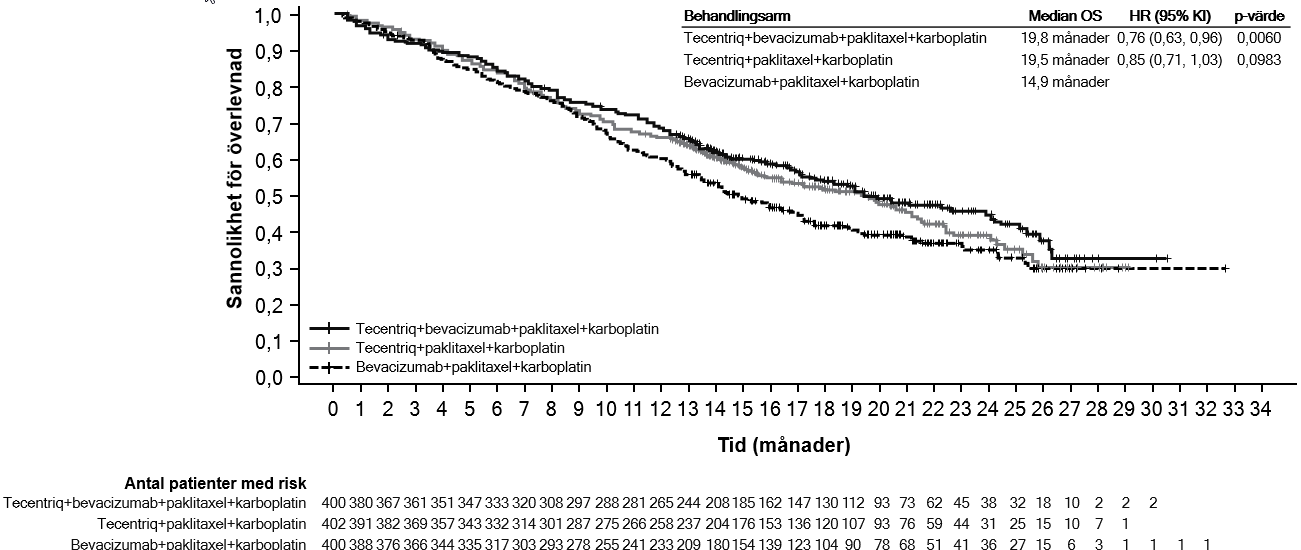
2För informerande syften; i ITT-populationen var jämförelser mellan arm A och arm B inte inkluderade i den fördefinierade analyshierarkin

‡ Stratifierad för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC

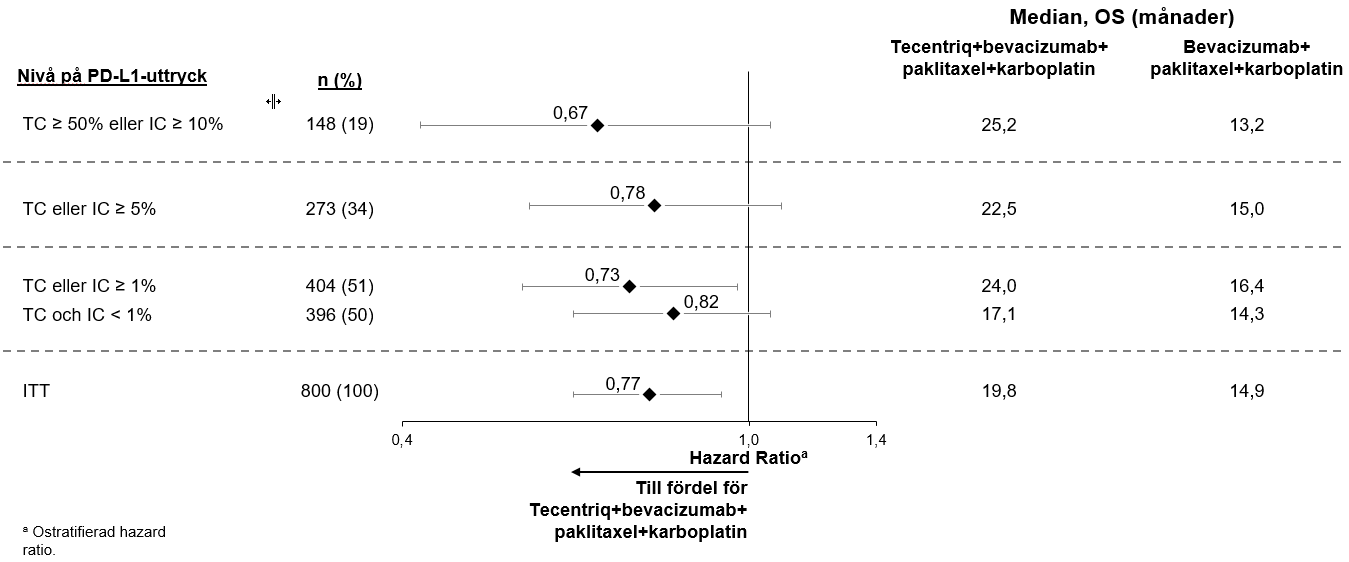
\* Uppdaterad PFS-analys och interimsanalys av OS vid klinisk brytpunkt 22 januari 2018

^ Arm A är jämförelsegruppen för samtliga hazard ratios

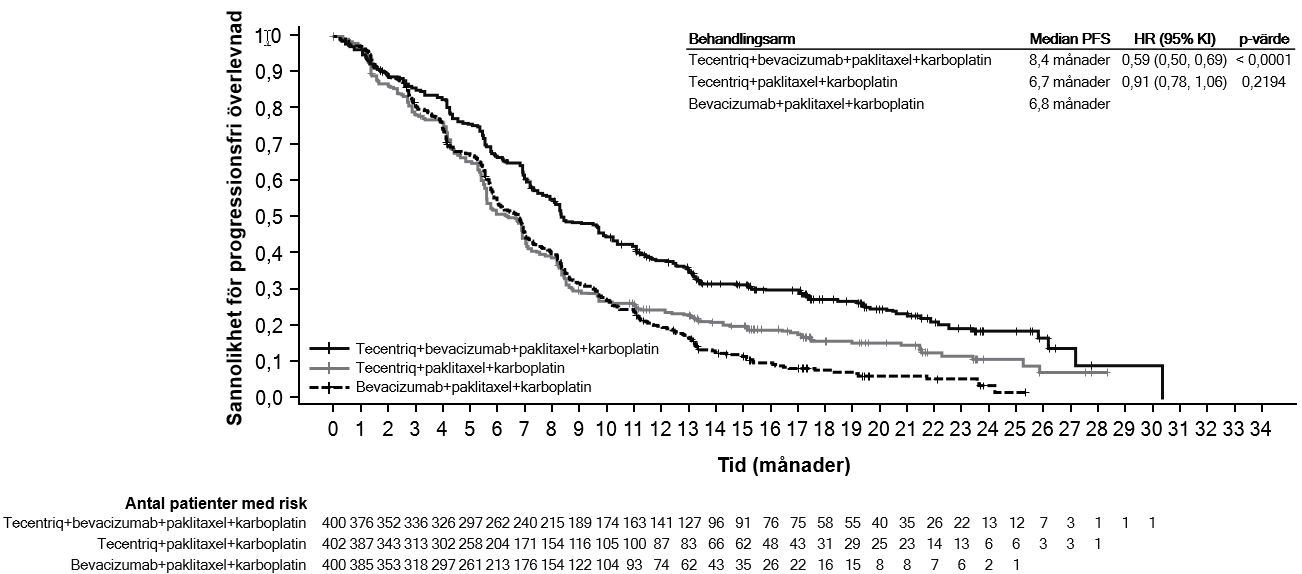
**Figur 4:** **Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) i ITT-populationen (IMpower150)**



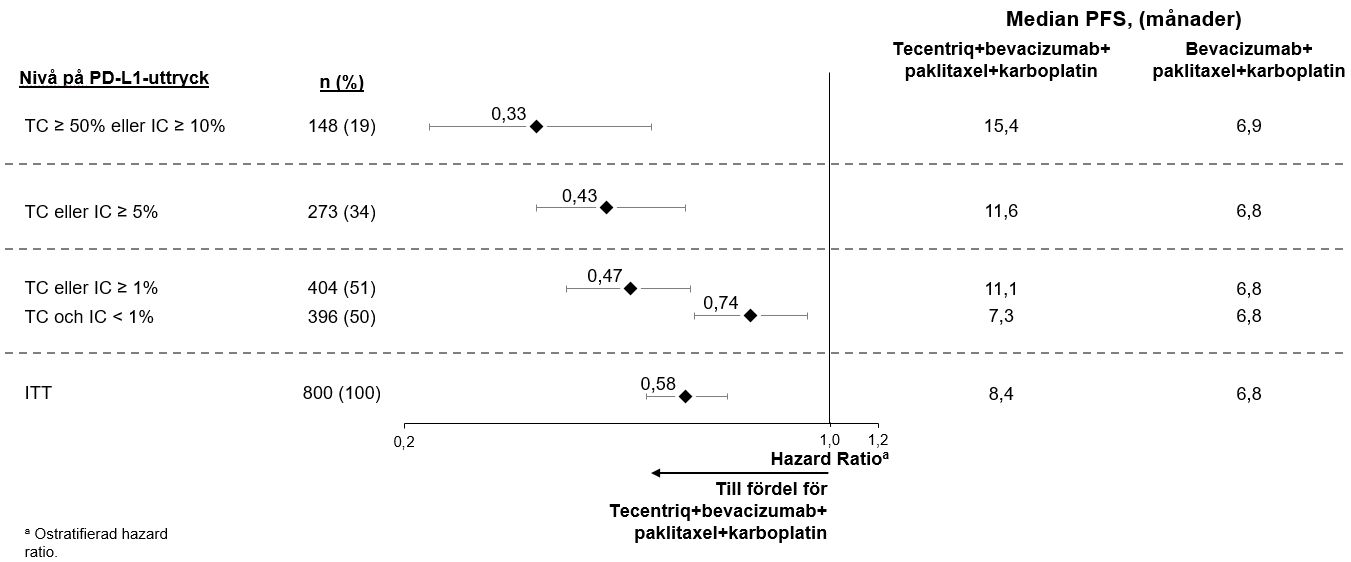
**Figur 5: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD-L1-uttryck i ITT-populationen, arm B jämfört med arm C (IMpower150)**



**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) i ITT-populationen (IMpower150)**



**Figur 7: Forest-diagram för progressionsfri överlevnad (PFS) för olika PD-L1-uttryck i ITT-populationen, arm B jämfört med arm C (IMpower150)**



I arm B jämfört med arm C visade fördefinierade subgruppsanalyser från interimsanalysen av OS en OS-förbättring för patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (hazard ratio [HR] på 0,54, 95 % KI: 0,29, 1,03; median OS inte uppnådd jämfört med 17,5 månader) och levermetastaser (HR på 0,52, 95 % KI: 0,33, 0,82; median OS 13,3 jämfört med 9,4 månader). PFS-förbättring visades också hos patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (HR på 0,55, 95 % KI: 0,35, 0,87; median PFS 10,0 jämfört med 6,1 månader) och levermetastaser (HR på 0,41, 95 % KI: 0,26, 0,62; median PFS 8,2 jämfört med 5,4 månader). OS-resultaten var jämförbara för subgrupperna med patienter i åldern < 65 respektive ≥ 65. Data för patienter i åldern ≥ 75 är för begränsade för att dra några slutsatser om denna population. Formell statistisk testning var inte planerad för alla subgruppsanalyser.

*IMpower130 (GO29537): Randomiserad fas III-studie hos patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som inte tidigare fått behandling med kemoterapi*

En fas III, öppen, randomiserad studie, GO29537 (IMpower130), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin, hos patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte tidigare fått behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang ska tidigare ha behandlats med tyrosinkinashämmare.

Patienterna stadieindelades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. Patienter exkluderades från studien om de hade anamnes på autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vacccin inom 28 dagar före randomisering, administrering av immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före randomisering, och aktiva eller obehandlade CNS-metastaser. Patienter som tidigare behandlats med CD137-agonister eller immuncheckpointblockerande behandlingar (anti-PD-1 och anti-PD-L1 terapeutiska antikroppar) var inte kvalificerade. Däremot kunde patienter som tidigare fått anti-CTLA-4-behandling inkluderas, så länge de fått den sista dosen minst 6 veckor före randomisering, och inte tidigare haft allvarliga immunmedierade biverkningar från anti-CTLA-4 (NCI CTCAE grad 3 och 4). Tumörbedömningar utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, och därefter var 9:e vecka. Tumörprov utvärderades för PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera subgrupperna för PD-L1-uttryck till analyserna som beskrivs nedan.

Patienter, inklusive de med EGFR-mutationer och ALK-rearrangemang, inkluderades och var randomiserade i en 2:1-kvot för att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i tabell 11. Randomisering stratifierades för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC. Patienter som fick behandlingsregim B hade möjlighet att gå över och få atezolizumab som monoterapi efter sjukdomsprogression.

**Tabell 11: Intravenösa behandlingsregimer (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktionsbehandling (Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhållsbehandling (21-dagarscykler)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab‑paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Bästa understödjande behandling eller pemetrexed |

a Atezolizumab administreras fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

b Nab‑paklitaxel administreras på dag 1, 8 och 15 i varje cykel

c Nab‑paklitaxel och karboplatin administreras tills 4‑6 cykler har genomförts eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffar först

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika för studiepopulationen definierade som ITT-WT-population (n=679) vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64 år (intervall 18 till 86 år). Majoriteten av patienterna var män (59 %), vita (90 %). 14,7 procent av patienterna hade levermetastaser vid baseline, och de flesta patienterna var rökare eller före detta rökare (90 %). Majoriteten av patienterna hade ECOG performance status vid baseline på 1 (59 %) och PD-L1-uttryck < 1 % (ungefär 52 %). Av 107 patienter i arm B som hade svarsstatus SD, PR eller CR efter induktionsbehandling var det 40 patienter som övergick till underhållsbehandling med pemetrexed.

Primäranalysen utfördes för alla patienter, förutom de med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang, definierade som ITT-WT-population (n=679). Patienterna hade en uppföljningstid för medianöverlevnad på 18,6 månader och visade förbättrad OS och PFS med atezolizumab, nab‑paklitaxel och karboplatin jämfört med kontrollgruppen. De viktigaste resultaten sammanfattas i tabell 12 och Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS presenteras i figur 8 respektive 10. De explorativa resultaten för OS och PFS för olika PD-L1-uttryck sammanfattas i figur 9 respektive 11. Patienter med levermetastaser visade inte förbättrad PFS eller OS med atezolizumab, nab-paklitaxel och karboplatin, jämfört med nab-paklitaxel och karboplatin (HR på 0,93, 95 % KI: 0,59, 1,47 för PFS respektive HR på 1,04, 95 % KI: 0,63, 1,72 för OS).

59 % av patienterna i behandlingsarmen med nab-paklitaxel och karboplatin fick någon cancerimmunterapi efter sjukdomsprogression, vilken inkluderar atezolizumab som crossover-behandling (41 % av samtliga patienter), jämfört med 7,3 % av patienterna i behandlingsarmen med atezolizumab, nab-paklitaxel och karboplatin.

I en explorativ analys med längre uppföljningstid (median: 24,1 månader) var median OS för båda armarna oförändrad i förhållande till den primära anlysen med HR = 0,82 (95 % KI: 0,67, 1,01).

**Tabell 12: Sammanfattning av effekt från IMpower130 i primäranalysen (ITT-WT-populationen)**

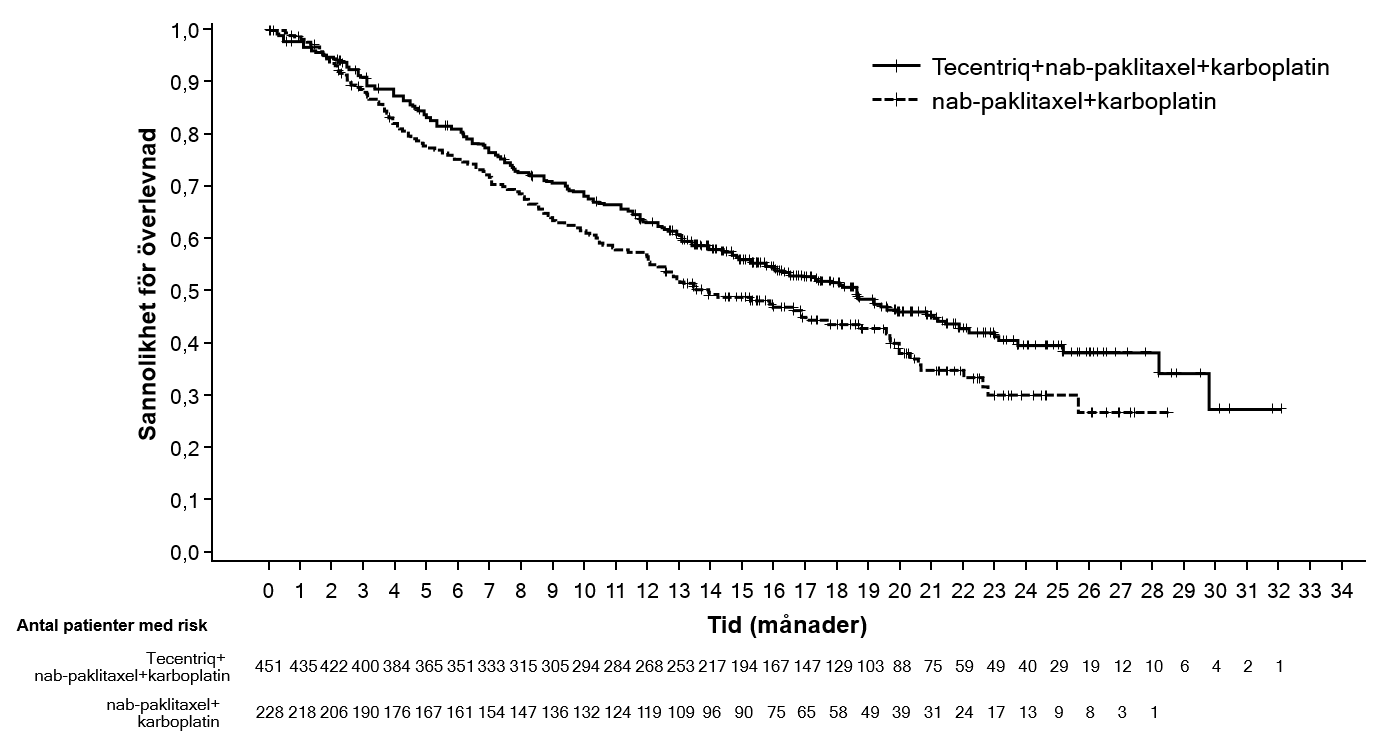
| **Effektmått** | **Arm A**  **Atezolizumab + nab‑paklitaxel + karboplatin** | **Arm B**  **Nab‑paklitaxel + karboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Sammansatta effektmått** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Antal dödsfall (%) | 226 (50,1 %) | 131 (57,5 %) |
| Mediantid till händelse (månader) | 18,6 | 13,9 |
| 95 % KI | (16,0, 21,2) | (12,0, 18,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,79 (0,64, 0,98) | |
| p-värde | 0,033 | |
| 12-månaders OS (%) | 63 | 56 |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Antal händelser (%) | 347 (76,9 %) | 198 (86,8 %) |
| Medianduration av PFS (månader) | 7,0 | 5,5 |
| 95 % KI | (6,2, 7,3) | (4,4, 5,9) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,64 (0,54, 0,77) | |
| p-värde | < 0.0001 | |
| 12-månaders PFS (%) | 29 % | 14 % |
| **Övriga effektmått** |  |  |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Antal patienter med bekräftad respons (%) | 220 (49,2 %) | 72 (31,9 %) |
| 95 % KI | (44,5, 54,0) | (25,8, 38,4) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 11 (2,5 %) | 3 (1,3 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 209 (46,8 %) | 69 (30,5 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Median i månader | 8,4 | 6,1 |
| 95 % KI | (6,9, 11,8) | (5,5, 7,9) |

‡ Stratifierad för kön och PD‑L1-uttryck på TC och IC

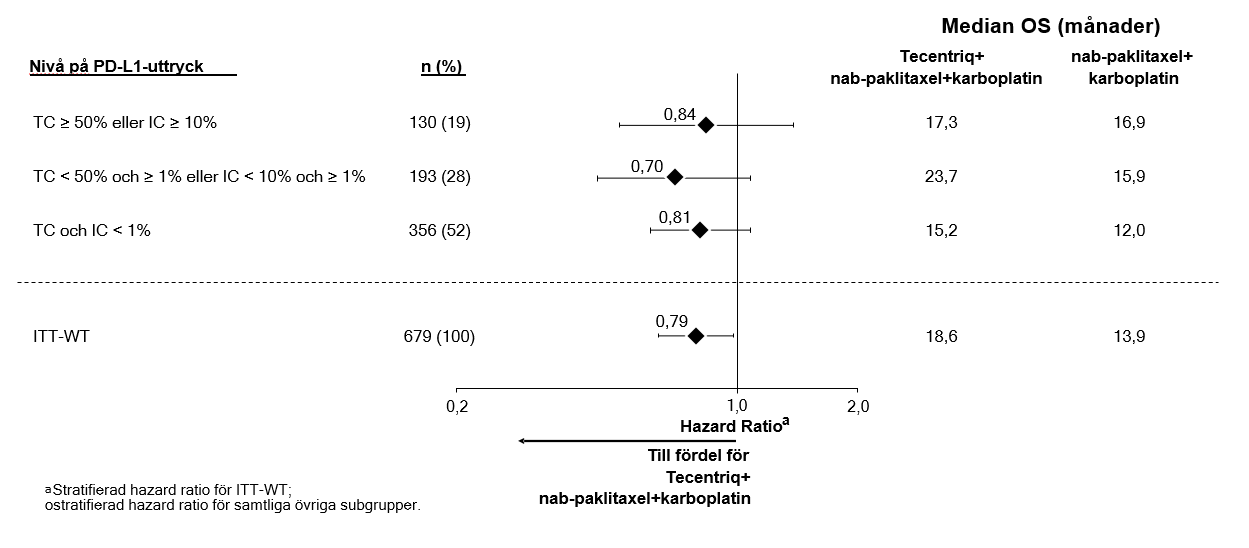
^ Konfirmerad ORR och DOR är explorativa effektmått

PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; KI=konfidensintervall (confidence interval); ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival)

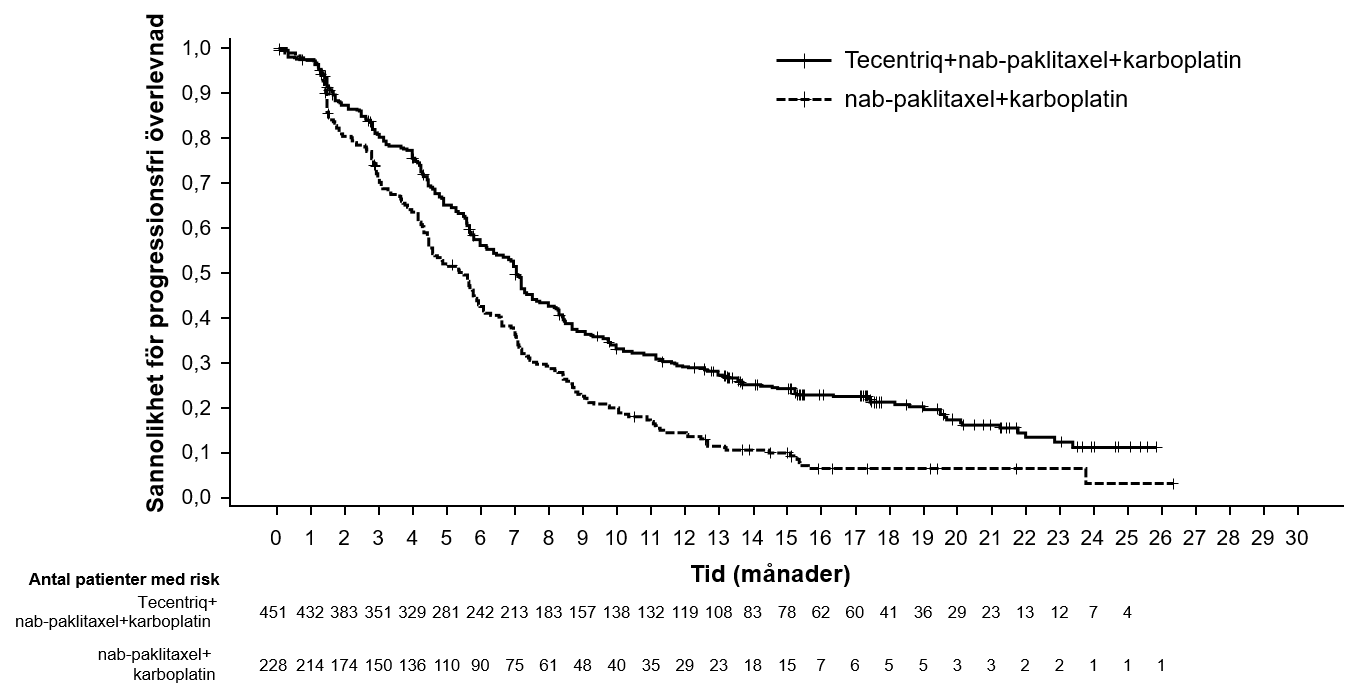
**Figur 8: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMpower130)**



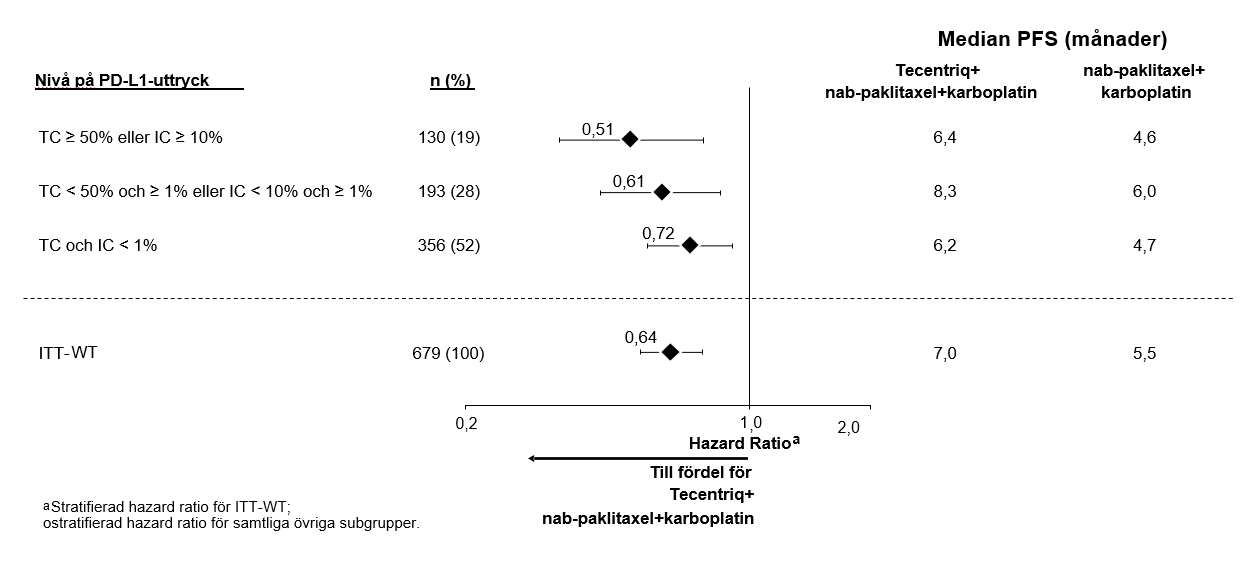
**Figur 9: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD‑L1-uttryck (IMpower130)**



**Figur 10: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (IMpower130)**



**Figur 11: Forest-diagram för progressionsfri överlevnad för olika PD‑L1-uttryck (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Randomiserad fas III-studie hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC*

En fas III, öppen, randomiserad multicenterstudie, IMpower110, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC. Patienterna hade PD-L1-uttryck ≥ 1 % TC (PD-L1-färgade ≥ 1 % av tumörceller) eller ≥ 1 % IC (PD-L1-färgade tumörinfiltrerande immunceller som täcker ≥ 1 % av tumörområdet) baserat på VENTANA PD-L1 (SP142) test.

Totalt 572 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 att behandlas med atezolizumab (behandlingsarm A) eller kemoterapi (behandlingsarm B). Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört, enligt bedömning av behandlande läkare, eller oacceptabel toxicitet. Kemoterapiregimerna beskrivs i tabell 13. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, ECOG-status av prestationsförmåga, histologi och PD-L1 tumöruttryck på TC och IC.

**Tabell 13: Behandlingsregimer med intravenös kemoterapi (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktion**  **(Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhålls-behandling**  **(21-dagarscykler)** |
| B (Icke-skivepitel) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) eller karboplatina(AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Skivepitel) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) eller karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | Bästa understödjande behandlingd |

a Cisplatin, karboplatin, pemetrexed och gemcitabin administreras till 4 eller 6 cykler fullföljts eller sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet

b Pemetrexed administreras som underhållsbehandling var 21:a dag fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet

c Gemcitabin administreras på dag 1 och 8 i varje cykel

d Övergång från kontrollarmen (platinumbaserad kemoterapi) till armen med atezolizumab (behandlingsarm A) tilläts inte

Patienter exkluderades om de hade en anamnes på autoimmun sjukdom, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före randomisering, administrerats med systemisk immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemisk immunosuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering, aktiva eller obehandlade metastaser i CNS. Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, dag 1 och därefter var 9:e vecka.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC som inte har EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (n=554) var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64,5 år (intervall 30 till 87), och 70 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (84 %) och asiater (14 %). De flesta patienterna var nuvarande eller tidigare rökare (87 %) och prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (36 %) eller 1 (64 %). Totalt sett hade 69 % av patienterna sjukdom av icke-skivepiteltyp och 31 % av patienterna hade sjukdom av skivepiteltyp. Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline hos patienter med högt PD-L1-uttryck (PD-L1 ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC) som inte har EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (n=205) var generellt representativa för den bredare studiepopulationen och var balanserade mellan behandlingsarmarna.

Det primära effektmåttet var överlevnad (OS). Vid tiden för interimsanalysen för OS visade patienterna med högt PD-L1-uttryck, exkluderande de med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (N=205), statistiskt signifikant förbättring i OS för de patienter som randomiserats till atezolizumab (behandlingsarm A) jämfört med kemoterapi (behandlingsarm B) (HR 0,59, 95 % KI: 0,40, 0,89; median OS på 20,2 månader jämfört med 13,1 månader) med ett tvåsidigt p-värde på 0,0106. Uppföljningstiden med avseende på överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck var i median 15,7 månader.

I en explorativ OS-analys med längre uppföljningstid (median: 31,3 månader) för dessa patienter, var median-OS för behandlingsarmen med atezolizumab oförändrad jämfört med den primära interimsanalysen för OS (20,2 månader) och var 14,7 månader för behandlingsarmen med kemoterapi (HR 0,76, 95 % KI: 0,54, 1,09). Nyckelresultaten för den explorativa analysen sammanfattas i tabell 14. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS hos patienter med högt PD-L1-uttryck presenteras i figur 12 och 13. En högre andel dödsfall inträffade inom de första 2,5 månaderna i behandlingsarmen med atezolizumab (16/107, 15,0 %) jämfört med behandlingsarmen med kemoterapi (10/98, 10,2 %). Inga specifika faktorer förknippade med tidiga dödsfall kunde identifieras.

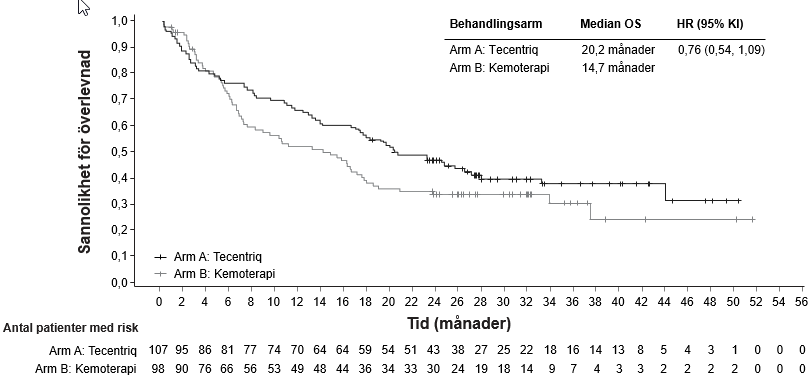
**Tabell 14: Sammanfattning av effekt hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥** **10** **% IC (IMpower110)**

| **Effektmått** | **Behandlingsarm A**  (Atezolizumab) | | **Behandlingsarm B**  (Kemoterapi) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal dödsfall (%) | 64 (59,8 %) | | 64 (65,3 %) |
| Mediantid till händelse (månader) | 20,2 | | 14,7 |
| 95 % KI | (17,2, 27,9) | | (7,4, 17,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| 12-månaders OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundära effektmått*** |  | |  |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal händelser (%) | 82 (76,6 %) | | 87 (88,8 %) |
| Medianduration av PFS (månader) | 8,2 | | 5,0 |
| 95 % KI | (6,8, 11,4) | | (4,2, 5,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| 12-månaders PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***Prövarbedömd ORR (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 43 (40,2 %) | | 28 (28,6 %) |
| 95 % KI | (30,8, 50,1) | | (19,9, 38,6) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 1 (0,9 %) | | 2 (2,0 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 42 (39,3 %) | | 26 (26,5 %) |
| ***Prövarbedömd DOR (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Median i månader | 38,9 | | 8,3 |
| 95 % KI | (16,1, NE) | | (5,6, 11,0) |

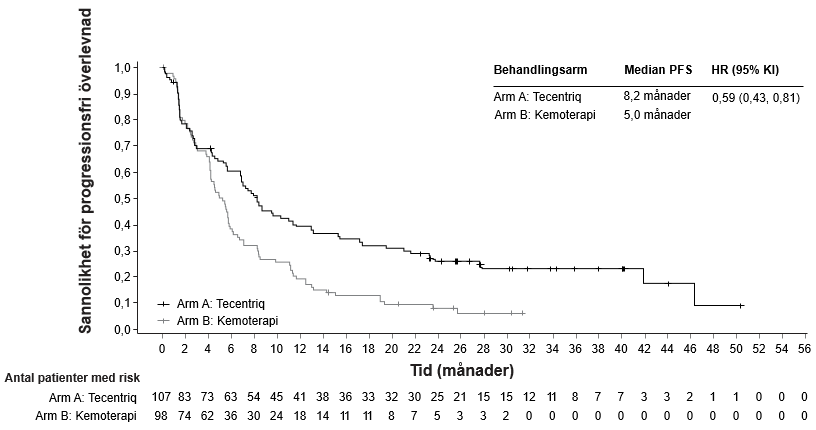
‡ Stratifierad för kön och ECOG prestationsförmåga (0 jämfört med 1)

PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR = responsduration (duration of response); OS = överlevnad (overall survival); NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable).

**Figur 12: Kaplan-Meier -kurva för överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥ 10** **% IC (IMpower110)**



**Figur 13: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥ 10** **% IC (IMpower110)**



Den observerade förbättringen av OS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med kemoterapi visades konsekvent för subgrupperna av patienter med högt PD-L1-uttryck inklusive de med NSCLC av icke-skivepiteltyp (hazard ratio [HR] 0,62, 95 % KI: 0,40, 0,96; median OS 20,2 jämfört med 10,5 månader) och patienter med NSCLC av skivepiteltyp (HR 0,56, 95 % KI: 0,23, 1,37; median OS inte uppnådd jämfört med 15,3 månader). Data för patienter ≥75 års ålder och patienter som aldrig varit rökare är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras för dessa subgrupper.

*IPSOS-studien (MO29872): Randomiserad fas-III studie hos patienter med behandlingsnaiv lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi*

En fas-III, öppen, randomiserad, kontrollerad studie, MO29872 (IPSOS), genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med en kemoterapibehandling som monoterapi (vinorelbin eller gemcitabin enligt prövarens val) hos behandlingsnaiva patienter med avancerad eller recidiverande (stadium IIIB [enligt AJCC sjunde utgåvan] ej lämpade för multimodal behandling) eller metastaserande (stadium IV) NSCLC som inte ansågs lämpliga för platinumbaserad kemoterapi.

Följande urvalskriterier definierar patienter som inte är lämpliga för platiumbaserad kemoterapi och som ingår i den terapeutiska indikationen: Patienter > 80 år eller med en ECOG-funktionsstatus på 3, eller patienter med en ECOG PS 2 i kombination med relevanta komorbiditeter, eller äldre (≥ 70 år) i kombination med relevanta komorbiditeter. Relevanta komorbiditeter är relaterade till hjärtsjukdomar, störningar i nervsystemet, psykiatriska sjukdomar, kärlsjukdomar, njursjukdomar, metabolism- och nutritionsrubbningar eller lungsjukdomar som kontraindicerar behandling med platinumbaserad kemoterapi, enligt bedömning av behandlande läkare.

Studien exkluderade patienter yngre än 70 år som hade en ECOG PS på 0 eller 1; patienter med aktiva eller obehandlade CNS-metastaser; administrering av levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering; administrering av systemiska immunstimulerande eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 4 veckor före randomisering. Patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang uteslöts också från studien. Patienterna var lämpliga oavsett tumörens PD-L1-status.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få atezolizumab (arm A) eller kemoterapi (arm B). Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var tredje vecka. Kemoterapiregimerna beskrivs i tabell 15. Behandlingen administrerades fram till sjukdomsprogression enligt RECIST v1.1 eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades efter histologi (skivepitel/icke-skivepitel), PD-L1-uttryck (PD-L1 IHC-status mätt med VENTANA PD-L1 (SP142)-analys: TC3 eller IC3 jämfört med TC0/1/2 och IC0/1/2 jämfört med okänd) och hjärnmetastaser (ja/nej).

**Tabell 15: Behandlingsregimer (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlingsregim** | |  |
| A | Atezolizumab 1200 mg genom i.v. infusion på dag 1 av varje 21-dagars cykel. | |
| B | Vinorelbin: i.v. infusion med 25-30 mg/m2 eller oral administrering med 60-80 mg/m2 på dag 1 och 8 av varje 21-dagars cykel eller på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagars cykel eller veckovis administrering, eller  Gemcitabin: i.v. infusion med 1000-1250 mg/m2 på dag 1 och 8 av varje 21-dagars cykel eller på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagars cykel. | |

Totalt 453 patienter rekryterades till studien (ITT-population). Populationen bestod huvudsakligen av vita (65,8%) och manliga (72,4%) patienter. Patienternas medianålder var 75 år och 72,8% av patienterna var 70 år eller äldre. Andelen patienter med ECOG PS på 0, 1, 2 och 3 var 1,5 %, 15,0%, 75,9% respektive 7,5%. Totalt hade 13,7 % av patienterna stadium IIIB-sjukdom inte lämpad för multimodal behandling och 86,3 % hade stadium IV-sjukdom. Andelen patienter som hade tumörer med PD-L1-uttryck TC < 1 %, 1-49 % och ≥ 50 % enligt mätning med VENTANA PD-L1 (SP263)-analys var 46,8%, 28,7% respektive 16,6%, medan 7,9% av patienterna hade ett okänt PD-L1-uttryck.

Studiens primära effektmått var överlevnad (OS). Vid tidpunkten för den finala OS-analysen var medianuppföljningen 41,0 månader. Effektresultaten presenteras i tabell 16 och figur 14.

**Tabell 16: Sammanfattning av effekt för NSCLC-patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (IPSOS)**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterapi**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Antal händelser (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Mediantid till händelse (månader) (95 % KI) | 10,3 (9,4, 11,9) | 9,2 (5,9, 11,2) | |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) ǂ | 0,78 (0,63, 0,97) | | |
| p-value (Stratified Log-rank) | p = 0,028 | | |
| ***Sekundära effektmått*** | | | |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST 1,1)*** | | | |
| Antal händelser (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Medianduration av PFS (månader) (95 % KI) | 4,2 (3,7, 5,5) | | 4,0 (2,9, 5,4) |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) ǂ | 0,87 (0,70, 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1,1)*** |  | |  |
| Antal bekräftade patienter som svarade på behandlingen (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST 1,1)*** |  | |  |
| Median i månader (95 % KI) | 14,0 (8,1, 20,3) | | 7,8 (4,8, 9,7) |
| KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression‑free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.  ǂ Uppskattad hazard ratio och 95 % KI erhållen från Cox-modell med behandlingsgrupp som kovariat. För den stratifierade analysen lades histologisk subtyp, PD-L1 IHC status och hjärnmetastaser (ja/nej) till som stratifieringsfaktorer. | | | |

**Figur 14: Kaplan-Meier kurvor för överlevnad för NSCLC-patienter som inte anses lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (IPSOS)**

A graph of a number of patients

Description automatically generated with medium confidence

*Andra linjens behandling av NSCLC*

*OAK (GO28915) Randomiserad fas III-studie hos lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC-patienter efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, OAK utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Denna studie exkluderade patienter med anamnes på autoimmun sjukdom, aktiva eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 36 veckorna och sedan var 9:e vecka. Tumörvävnaden utvärderades prospektivt med avseende på PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC).

Totalt 1225 patienter inkluderades och enligt analysplanen inkluderades de första 850 randomiserade patienterna i den primära effektanalysen. Randomisering stratifierades med avseende på status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. Patienterna randomiserades (1:1) till behandling med antingen atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion tilläts. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning. Docetaxel administrerades med en dos på 75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression. För alla behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,1 månader för docetaxel-armen och 3,4 månader för atezolizumab-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 64 år (intervall 33 till 85), och 61 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (70 %). Cirka tre fjärdedelar av patienterna hade icke-skivepitel histologi (74 %), 10 % hade känd EGFR-mutation, 0,2 % hade känt ALK-rearrangemang, 10 % hade CNS-metastaser vid studiestart och de flesta patienterna var eller hade varit rökare (82 %). Prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Sjuttiofem procent av patienterna hade endast fått en tidigare platinumbaserad terapiregim.

Det primära effektmåttet var OS. De viktigaste resultaten från denna studie, med ett medianvärde på den totala uppföljningstiden på 21 månader med avseende på överlevnad, är sammanfattad i Tabell 17. Kaplan-Meier diagram för OS i ITT-populationen presenteras i Figur 15. Figur 16 sammanfattar resultaten av OS i ITT- och PD-L1-subgrupperna, och visar att atezolizumab förbättrar OS i alla subgrupper, inklusive dem med PD-L1-uttryck < 1 % på TC och IC.

**Tabell 17: Sammanfattning av effekt i populationen för primäranalys (hela patient gruppen)\* (OAK)**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  n=425 | **Docetaxel**  n=425 |
| --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  |  |
| ***OS*** |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 271 (64 %) | 298 (70 %) |
| Medianvärdet för tid till händelser (månader) | 13,8 | 9,6 |
| 95 % KI | (11,8, 15,7) | (8,6, 11,2) |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,73 (0,62, 0,87) | |
| p-värde\*\* | 0,0003 | |
| 12-månaders OS (%)\*\*\* | 218 (55 %) | 151 (41 %) |
| 18- månaders OS (%)\*\*\* | 157 (40 %) | 98 (27 %) |
| ***Sekundära effektmått*** | | |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | | |
| Antal händelser (%) | 380 (89 %) | 375 (88 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 2,8 | 4,0 |
| 95 % KI | (2,6, 3,0) | (3,3, 4,2) |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,95 (0,82, 1,10) | |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | | |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 58 (14 %) | 57 (13 %) |
| 95 % KI | (10,5, 17,3) | (10,3, 17,0) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | |  |
| Medianvärde i månader | 16,3 | 6,2 |
| 95 % KI | (10,0, NE) | (4,9, 7,6) |

KI=konfidensintervall; DOR= responsduration (duration of response); NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR= objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS= överlevnad (overall survival); PFS= progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

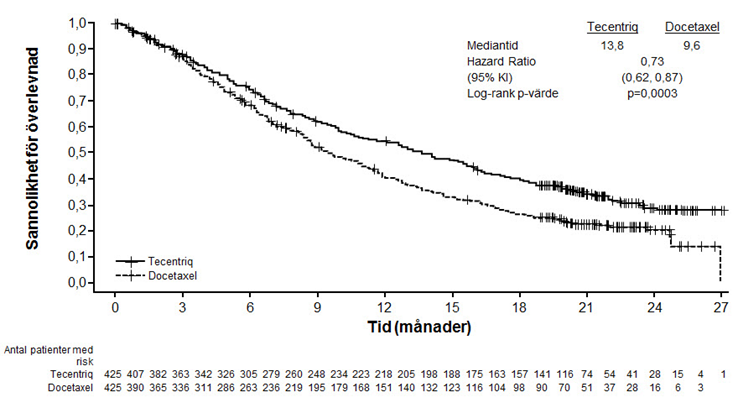
\* Populationen för primäranalys består av de första 850 randomiserade patienterna

ǂStratifierad med avseende på PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller, tidigare antal kemoterapiregimer och histologi

\*\* Baserat på stratifierad log-rank test

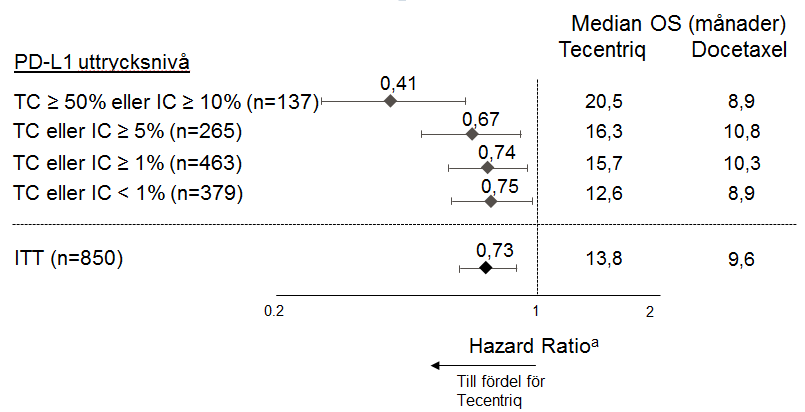
\*\*\* Baserat på Kaplan-Meier estimat

**Figur 15: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) i populationen för primäranalys analys (hela patientgruppen) (OAK)**



Hazard ratio beräknas på en stratifierad Cox-modell; p-värde beräknas baserat på en stratifierad log-ranktest.

**Figur 16: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD-L1-uttryck i populationen för primäranalys (OAK)**



aStratifierad HR för ITT och TC eller IC > 1%. Ostratifierad HR för övriga explorativa subgrupper.

En förbättring av OS observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp (riskkvot [hazard ratio, HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; medianvärde för OS på 15,6 jämfört med 11,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; medianvärde för OS 8,9 jämfört med 7,7 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Den observerade förbättringen av OS var konstant för subgrupperna av patienter inklusive dem med hjärnmetastaser vid studiestart (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; medianvärdet för OS 20,1 jämfört med 11,9 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och patienter som inte varit rökare (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; medianvärdet för OS 16,3 jämfört med 12,6 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Patienter med EGFR-mutationer visade dock inte någon förbättring av OS med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; medianvärde för OS 10,5 jämfört med 16,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel).

Förlängd tid till försämring av patientrapporterad smärta i bröstet, mätt enligt EORTC QLQ-LC13 observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; medianvärde uppnåddes ej i någon av armarna). Tiden till försämring av andra symtom vid lungcancer (d.v.s. hosta, dyspné och/eller smärta i arm/axel) mätt enligt EORTC QLQ-LC13 var jämförbar mellan atezolizumab och docetaxel. Dessa resultat bör tolkas med försiktighet på grund av den öppna designen av studien.

*POPLAR (GO28753): Randomiserad fas II-studie hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas II, internationell, randomiserad, öppen, kontrollerad multicenterstudie, POPLAR utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med sjukdomsprogression under eller efter en platinuminnehållande regim, oavsett PD-L1-uttryck. Det primära effektmåttet var överlevnad (OS). Totalt 287 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen atezolizumab (1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka fram tills den kliniska nyttan upphört) eller docetaxel (75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression). Randomiseringen stratifierades utifrån status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. En uppdaterad analys med totalt 200 dödsfall observerades och medianvärdet för uppföljning med avseende på överlevnad på 22 månader visade ett medianvärde för OS på 12,6 månader hos patienter som behandlats med atezolizumab jämfört med 9,7 månader hos patienter som behandlats med docetaxel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % jämfört med 14,7 % och medianvärdet för DOR var 18,6 månader jämfört med 7,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel.

*Småcellig lungcancer*

*IMpower133 (GO30081): Randomiserad fas I/III-studie hos patienter med utbredd SCLC som inte tidigare fått behandling med kemoterapi, i kombination med karboplatin och etoposid*

En fas I/III, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie, IMpower133 utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet för atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid hos patienter som inte tidigare fått behandling med kemoterapi vid ES-SCLC.

Patienter exluderades om de hade symtomatiska eller obehandlade CNS-metastaser, anamnes på autoimmun sjukdom, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, administrerats med systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 1 vecka före randomisering. Tumörbedömning utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, dag 1 och sedan var 9:e vecka därefter. Patienter som uppfyllde fastställda kriterier och som godkände behandling efter sjukdomsprogression fick tumörbedömningar utförda var 6:e vecka tills behandlingen sattes ut.

Totalt 403 patienter inkluderades och randomiserades (1:1) till att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i tabell 18. Randomiseringen stratifierades genom kön, ECOG-performance status och förekomst av hjärnmetastaser.

**Tabell 18: Intravenös behandlingsregim (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | | **Induktionsbehandling (Fyra 21-dagarscykler)** | **Underhållsbehandling (21-dagarscykler)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etoposid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etoposid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumab administrerades fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

bKarboplatin och etoposid administrerades fram till slutförande av 4 cykler, eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffade först

cEtoposid administrerades på dag 1, 2 och 3 i varje cykel

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika hos studiepopulationen vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64 år (intervall: 26 till 90 år) med 10 % av patienterna i åldern ≥75 år. Majoriteten av patienterna var män (65 %), vita (80 %) och 9 % hade hjärnmetastaser och de flesta patienterna var eller hade tidigare varit rökare (97 %). Baseline ECOG performance status var 0 (35 %) eller 1 (65 %).

Vid tiden för den primära analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 13,9 månader. En statistiskt signifikant förbättring i OS observerades med atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid jämför med kontrollarmen (HR på 0,70, 95 % KI:0,54, 0,91; median OS på 12,3 månader vs. 10,3 månader). I den finala explorativa analysen av OS med längre uppföljningstid (median: 22,9 månader) var median OS för båda armarna oförändrad relativt till den primära interimanalysen för OS. Resultaten för den primära analysen för PFS, ORR och DOR samt den finala explorativa analysen av OS sammanfattas i tabell 19. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS presenteras i figur 17 och 18. Data för patienter med hjärnmetastaser är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population.

**Tabell 19: Sammanfattning av effekt (IMpower133)**

| **Huvudsakliga effektmått** | **Arm A**  (atezolizumab + karboplatin + etoposid) | | **Arm B**  (placebo + karboplatin + etoposid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primära effektmått*** |  | |  |
| ***OS-analys\**** | n=201 | | n=202 |
| Antal dödsfall (%) | 142 (70,6 %) | | 160 (79,2 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | 12.3 | | 10,3 |
| 95 % KI | (10,8, 15,8) | | (9,3, 11,3) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,76 (0,60, 0,95) | | |
| p-värde | 0,0154\*\*\* | | |
| 12 månders OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1*)\*\*** | n=201 | | n=202 |
| Antal händelser (%) | 171 (85,1 %) | | 189 (93,6 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 5,2 | | 4,3 |
| 95 % KI | (4,4, 5,6) | | (4,2, 4,5) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,77 (0,62, 0,96) | | |
| p-värde | 0,0170 | | |
| 6 månaders PFS (%)  12 månaders PFS (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***Andra effektmått*** |  | |  |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 121 (60,2 %) | | 130 (64,4 %) |
| 95 % KI | (53,1, 67,0) | | (57,3, 71,0) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 5 (2,5 %) | | 2 (1,0 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 116 (57,7 %) | | 128 (63,4 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Median i månader | 4,2 | | 3,9 |
| 95 % KI | (4,1, 4,5) | | (3,1, 4,2) |

PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival)

‡ Stratifierad för kön och ECOG performance status

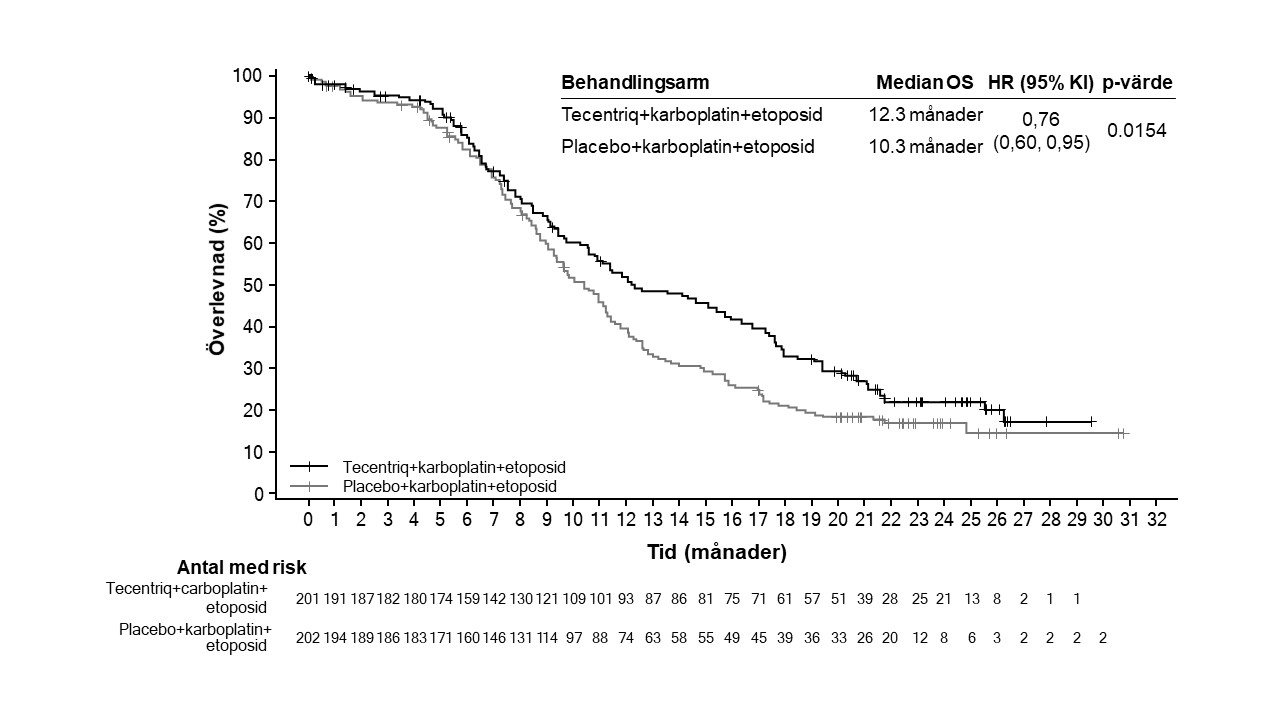
**\*** Final explorativ analys av OS vid klinisk cut-off 24 januari 2019

\*\* PFS-, ORR- och DOR-analys vid klinisk cut-off 24 april 2018

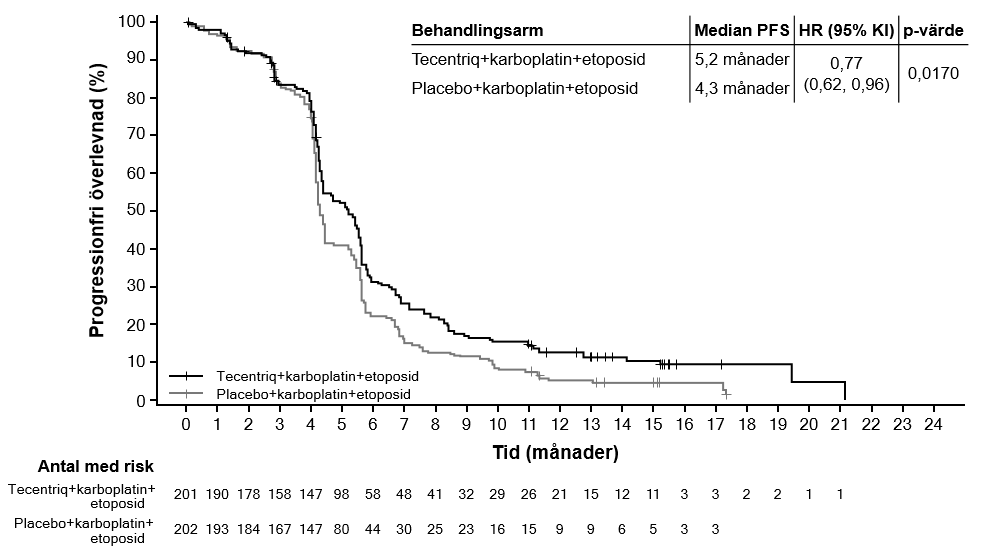
\*\*\* Endast för beskrivande ändamål

^ Konfirmerad ORR och DOR är explorativa effektmått

**Figur 17: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMpower133)**



**Figur 18: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (IMpower133)**



*Trippelnegativ bröstcancer*

*IMpassion130 (WO29522): Randomiserad fas III-studie på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad TNBC som tidigare är obehandlade för metastaserad sjukdom*

En fas III, dubbelblind, tvåarmad, multicenter, internationell, randomiserad, placebokontrollerad studie, IMpassion130, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel, hos patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC som inte tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom. Patienterna skulle vara kvalificerade för behandling med taxan som monoterapi (dvs. frånvaro av snabb klinisk progress, livshotande viscerala metastaser, eller i behov av snabb symtom- och/eller sjukdomskontroll) och exkluderades om de tidigare fått neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi inom de senaste 12 månaderna, tidigare autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsupprimerande läkemedel inom 2 veckor före inklusionen samt obehandlade symtomatiska eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser. Tumörbedöming utfördes var 8:e vecka (± 1 vecka) under de första 12 månaderna efter cykel 1, dag 1 och därefter var 12:e vecka (± 1 vecka).

Totalt inkluderades 902 patienter och stratifierades med avseende på närvaro av levermetastaser, tidigare behandling med taxan, och PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller (IC) (PD-L1-färgade tumörinfiltrerande immunceller [IC] < 1 % av tumörområdet jämfört med ≥ 1 % av tumörområdet) utvärderat med VENTANA PD-L1 (SP142) test.

Patienterna randomiserades till att få atezolizumab 840 mg eller placebo genom intravenös infusion på dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel, plus nab-paklitaxel (100 mg/m2) administrerat via intravenös infusion dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars cykel. Patienterna behandlades fram till radiologisk sjukdomsprogress enligt RECIST v.1.1, eller oacceptabel toxicitet. När behandling med nab-paklitaxel avbrutits på grund av oacceptabel toxicitet kan behandling med atezolizumab fortsätta. Medianantal behandlingscykler var 7 för atezolizumab och 6 för nab-paklitaxel i varje behandlingsarm.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i studiepopulationen. De flesta patienterna var kvinnor (99,6 %), 67,5 % var vita och 17,8 % asiater. Medianåldern var 55 år (intervall 20-86). Baseline ECOG-status av prestationsförmåga var 0 (58,4 %) eller 1 (41,3 %). Sammantaget hade 41 % av de inkluderade patienterna ett PD-L1-uttryck på ≥1 %, 27 % hade levermetastaser och 7 % asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline. Ungefär hälften av patienterna hade fått taxan (51 %) eller antracyklin (54 %) i den (neo)adjuvanta behandlingen. Patientdemografi och tumörsjukdom vid baseline hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % var generellt representativt för den bredare studiepopulationen.

De sammansatta effektmåtten inkluderade progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av prövaren i ITT-populationen och hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % enligt RECIST v1.1 såväl som överlevnad (OS) i ITT-populationen och hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %. Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR) enligt RECIST v1.1.

Resultat för PFS, ORR och DOR i IMpassion130 för patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % vid tidpunkten för den finala analysen för PFS med en uppföljning på medianöverlevnad på 13 månader sammanfattas i tabell 20 med Kaplan-Meier-kurvor för PFS i figur 19. Patienter med PD-L1-uttryck < 1 % visade inte förbättrad PFS när atezolizumab lades till nab-paklitaxel (HR på 0,94, 95% KI 0,78, 1,13).

Den uppdaterade finala OS-analysen utfördes hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % med en medianuppföljningstid av 19,12 månader. OS-resultat presenteras i tabell 20 och Kaplan-Meier-kurvan i figur 20. Patienter med PD-L1-uttryck <1 % visade inte förbättrad OS när atezolizumab lades till nab-paklitaxel (HR på 1,02, 95 % KI 0,84, 1,24).

Explorativa subgruppsanalyser utfördes hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, för att före (neo)adjuvant behandling utforska BRCA1/2-mutation och asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline.

För patienter som fått tidigare (neo)adjuvant behandling (n=242) var hazard ratio för primär (final) PFS 0,79 och 0,77 för final OS och för patienter som inte hade fått (neo)adjuvant behandling (n=127) var hazard ratio för primär (final) PFS 0,44 och 0,54 för final OS.

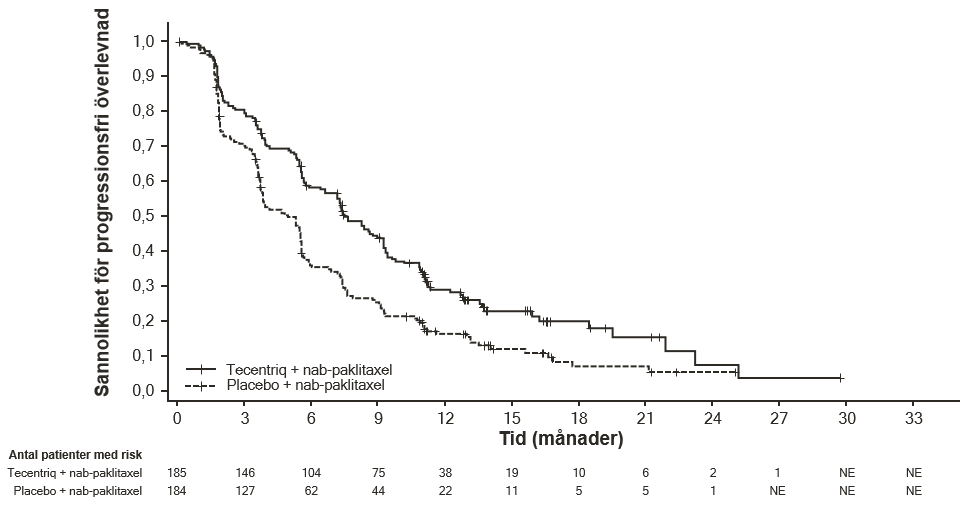
I studien IMpassion130, hade 89 (15 %) av de 614 testade patienterna sjukdomsassocierade BRCA1/2-mutationer. Från subgruppen med PD-L1+/BRCA1/2-mutation fick 19 patienter atezolizumab plus nab-paklitaxel och 26 patienter fick placebo plus nab-paklitaxel. Baserat på explorativa analyser och med beaktande av den lilla sample-storleken, förefaller inte närvaron av BRCA1/2-mutation ha någon påverkan på klinisk nytta som PFS vid behandling med atezolizumab och nab-paklitaxel.

Det fanns inga tecken på effekt hos patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline, även om antalet behandlade patienter var litet; median PFS var 2,2 månader i behandlingsarmen med atezolizumab plus nab-paklitaxel (n=15) jämfört med 5,6 månader i behandlingsarmen med placebo plus nab-paklitaxel (n=11) (HR 1,40; 95 % KI 0,57, 3,44).

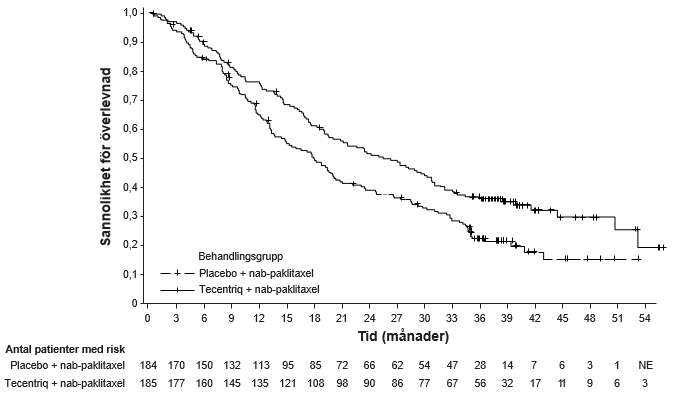
**Tabell 20: Sammanfattning av effekt hos patienter med PD-L1-uttryck ≥** **1** **% (IMpassion130)**

| **Viktiga effektmått** | | **Atezolizumab + nab-paklitaxel** | **Placebo + nab-paklitaxel** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Primära effektmått*** | | n=185 | n=184 | | |
| **PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1) – primäranalys3** |  | | |  | | |
| Antal händelser (%) | | 138 (74,6 %) | 157 (85,3 %) | | |
| Medianduration av PFS (månader) | | 7,5 | 5,0 | | |
| 95 % KI | | (6,7, 9,2) | (3,8, 5,6) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| p-värde1 | | <0,0001 | | | |
| 12-månader PFS (%) | | 29,1 | | | 16,4 |
| **PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1) – uppdaterad explorativ analys4** |  | | |  | | |
| Antal händelser (%) | | 149 (80,5 %) | 163 (88,6 %) | | |
| Medianduration av PFS (månader) | | 7,5 | 5,3 | | |
| 95 % KI | | (6,7, 9,2) | (3,8, 5,6) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| p-värde1 | | <0,0001 | | | |
| 12-månader PFS (%) | | 30,3 | | | 17,3 |
| **OS1,2,5** | |  |  | | |
| Antal dödsfall (%) | | 120 (64,9 %) | 139 (75,5 %) | | |
| Mediantid till händelser (månader) | | 25,4 | 17,9 | | |
| 95 % KI | | (19,6, 30,7) | (13,6, 20,3) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,67 (0,53, 0,86) | | | |
| ***Sekundära och explorativa effektmått*** | | | | | |
| **ORR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)3** | | n=185 | n=183 | | |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | | 109 (58,9 %) | 78 (42,6 %) | | |
| 95 % KI | | (51,5, 66,1) | (35,4, 50,1) | | |
| Antal med komplett respons (%) | | 19 (10,3 %) | 2 (1,1 %) | | |
| Antal med partiellt respons (%) | | 90 (48,6 %) | 76 (41,5 %) | | |
| Antal med stabil sjukdom | | 38 (20,5 %) | 49 (26,8 %) | | |
| **DOR utvärderad av prövaren3** | | n=109 | n=78 | | |
| Mediantid i månader | | 8,5 | 5,5 | | |
| 95 % KI | | (7,3, 9,7) | (3,7, 7,1) | | |
| 1. Baserat på stratifierat log-rank test. 2. OS-jämförelser mellan behandlingsarmar hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % testades inte formellt, enligt den fördefinierade analyshierarkin. 3. Vid final analys för PFS, ORR, DOR och första interimsanalysen för OS vid klinisk brytpunkt 17 april 2018 4. Vid explorativ PFS-analys vid klinisk brytpunkt 2 januari 2019 5. Vid final analys för OS vid klinisk brytpunkt 14 april 2020   ‡ Stratifierad genom närvaro av levermetastaser, och genom tidigare taxan-behandling.  PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI=konfidensintervall; ORR=objektivt responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival); NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable) | | | | | |

**Figur 19: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figur 20: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1% (IMpassion130)**



Tiden till försämring (en bibehållen ≥ 10-enheters försämring från utgångsvärdet) för patientrapporterad global hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet mätt enligt EORTC QLQ-C30 var likvärdig i varje behandlingsgrupp, vilket indikerar att samtliga patienter bibehöll samma HRQoL som vid baseline under en jämförbar tidsperiod.

*Hepatocellulärt karcinom*

*IMbrave150 (YO40245): Randomiserad fas III-studie hos patienter med icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling, i kombination med bevacizumab*

En fas III, randomiserad, multi-center, internationell, öppen studie, IMbrave150 utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med bevacizumab hos patienter med lokalt avancerat eller metastaserat och/eller icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling. Totalt 501 patienter randomiserades (2:1) till att få antingen atezolizumab (1200 mg) och 15 mg/kg kroppsvikt bevacizumab var tredje vecka administrerat som intravenös infusion, eller sorafenib 400 mg oralt två gånger dagligen. Randomisering stratifierades för geografisk region, makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning, baseline α-fetoprotein (AFP) och ECOG performance status. Patienterna i båda grupperna fick behandling tills den kliniska nyttan upphört eller tills oacceptabel toxisk effekt uppträtt. Patienterna kunde avbryta behandlingen med antigen atezolizumab eller bevacizumab (t.ex. beroende på biverkningar) och fortsätta med monoterapi tills klinisk nytta upphört eller oacceptabel toxisk effekt associerad med monoterapin uppträtt.

Studien inkluderade vuxna vars sjukdom inte var lämplig för eller progredierat efter kirurgiska och/eller lokalregionala behandlingar som var Child-Pugh A, ECOG 0/1 och som inte tidigare fått systemisk behandling. Blödning (inklusive fatala händelser) är en känd biverkning med bevacizumab och övre gastrointestinal blödning är en vanlig och livshotande komplikation hos patienter med HCC. Patienterna var därför tvungna att utvärderas för närvaro av varicer inom 6 månader före behandling, och exkluderades om de hade blödande varicer inom 6 månader före behandling, obehandlade eller ej färdigbehandlade blödande varicer eller hög risk för blödande varicer. För patienter med aktiv hepatit B krävdes HBV DNA < 500 IE/ml inom 28 dagar före studiebehandling inleddes och standardbehandling mot HBV i minst 14 dagar före inklusionen och så länge studien pågick.

Patienterna exkluderades också om de hade måttlig eller svår ascites, tidigare hepatisk encefalopati, känd fibrolamellär HCC, sarkomoid HCC, blandad kolangiokarcinom och HCC, aktiv samtidig infektion med HBV och HCV, tidigare autoimmun sjukdom, administrering av levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, administrering av systemiska immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsupprimerande läkemedel inom 2 veckor före randomisering, obehandlade eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser. Tumörbedömning utfördes var 6:e vecka under de första 54 veckorna följt av cykel 1, dag 1 och sedan var 9:e vecka därefter.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika hos studiepopulationen vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 65 år (intervall: 26 till 88 år) och 83 % var män. Majoriteten av patienterna var asiater (57 %) och vita (35 %). 40 % var från Asien (exklusive Japan) medan 60 % var från resten av världen. Ungefär 75 % av patienterna hade makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning och 37 % hade en baseline AFP ≥ 400 ng/ml. Baseline ECOG performance status var 0 (62 %) eller 1 (38 %). De primära riskfaktorerna för utvecklingen av HCC var hepatit B-virusinfektion hos 48 % av patienterna, hepatit C-virusinfektion hos 22 % av patienterna och icke-viral sjukdom hos 31 % av patienterna. HCC kategoriserades av Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium C hos 82 % av patienterna, stadium B hos 16 % av patienterna och stadium A hos 3 % av patienterna.

De sammansatta effektmåtten var OS och IRF-utvärderad PFS enligt RECIST v1.1. Vid tiden för den primära analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 8,6 månader. Data visade en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS som utvärderats av IRF enligt RECIST v1.1 med atezolizumab + bevacizumab jämfört med sorafenib. En statistiskt signifikant förbättring observerades även för bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) med IRF enligt RECIST v1.1 och HCC-modifierad RECIST (mRECIST). De viktigaste effektresultaten från den primära analysen visas i tabell 21.

En beskrivande uppdaterad effektanalys utfördes med en uppföljningstid för medianöverlevnad på 15,6 månader. Median OS var 19,2 månader (95 % KI: 17,0, 23,7) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 13,4 månader (95 % KI: 11,4, 16,9) i behandlingsarmen med sorafenib med en HR på 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,85). Median PFS med IRF-utvärdering enligt RECIST v1.1 var 6,9 månader (95 % KI: 5,8, 8,6) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 4,3 månader (95 % KI; 4,0, 5,6) i behandlingsarmen med sorafenib med en HR på 0,65 (95 % KI; 0,53, 0,81)

.

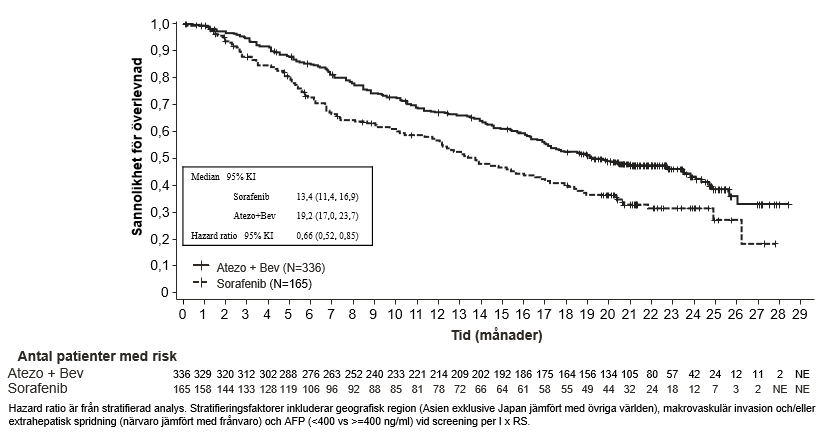
IRF-utvärderad ORR enligt RECIST v1.1 var 29,8 % (95 % KI: 24,8, 35,0) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab och 11,3 % (95 % KI: 6,9, 17,3) i behandlingsarmen med sorafenib. Medianvärdet för responsdurationen (DOR) med IRF-utvärdering enligt RECIST v1.1 hos patienter med bekräftad respons var 18,1 månader (95 % KI:14,6, NE) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 14,9 månader (95 % KI: 4,9, 17,0) i behandlingsarmen med sorafenib.

Kaplan-Meier-kurvor för OS (uppdaterad analys) och PFS (primär analys) visas i figur 21 respektive 22.

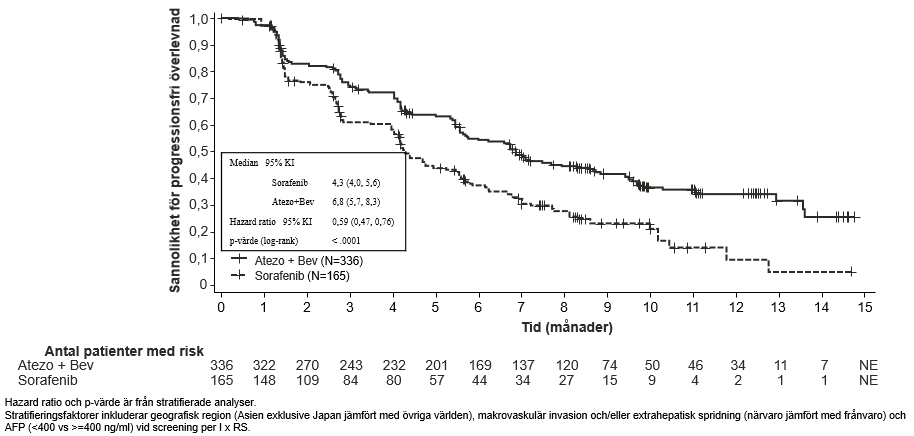
**Tabell 21: Sammanfattning av effekt (IMbrave150 primär analys)**

| **Huvudsakliga effektmått** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| **OS** | n=336 | n=165 |
| Antal dödsfall (%) | 96 (28,6 %) | 65 (39,4 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | NE | 13,2 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (10,4, NE) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| p-värde1 | 0,0006 | |
| 6 månaders OS (%) | 84,8 % | 72,3 % |
| **IRF-utvärderad PFS, RECIST 1.1** | n=336 | n=165 |
| Antal händelser (%) | 197 (58,6 %) | 109 (66,1 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 6,8 | 4,3 |
| 95 % KI | (5,8, 8,3) | (4,0, 5,6) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| p-värde1 | <0,0001 | |
| 6 månaders PFS | 54,5 % | 37,2 % |
| **IRF-utvärderad ORR, RECIST 1.1** | n=326 | n=159 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 89 (27,3 %) | 19 (11,9 %) |
| 95 % KI | (22,5, 32,5) | (7,4, 18,0) |
| p-värde2 | <0,0001 | |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 18 (5,5 %) | 0 |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 71 (21,8 %) | 19 (11,9 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 151 (46,3 %) | 69 (43,4 %) |
| **IRF-utvärderad DOR, RECIST 1.1** | n=89 | n=19 |
| Median i månader | NE | 6.3 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (4,7, NE) |
| Intervall (månader) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| **IRF-utvärderad ORR, HCC mRECIST** | n=325 | n=158 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 108 (33,2 %) | 21 (13,3 %) |
| 95 % KI | (28,1, 38,6) | (8,4, 19,6) |
| p-värde2 | <0.0001 | |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 33 (10,2 %) | 3 (1,9 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 75 (23,1 %) | 18 (11,4 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 127 (39,1 %) | 66 (41,8 %) |
| **IRF-utvärderad DOR, HCC mRECIST** | n=108 | n=21 |
| Median i månader | NE | 6,3 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (4,9, NE) |
| Intervall (månader) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ‡ Stratifierad för geografisk region (Asien exklusive Japan jämfört med resten av världen), makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning (närvaro jämfört med frånvaro), och baseline AFP (< 400 jämfört med ≥ 400 ng/ml)  1. Baserat på tvåsidig stratifierat log-rank test  2. Nominella p-värden baserat på tvåsidig Cochran-Mantel-Haenszel test  + Betecknar ett censurerat värde  PFS= progressionsfri överlevnad (progression free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival); NE= ej möjlig att utvärdera (not estimable) | | |

**Figur 21: Kaplan-Meier-kurva för OS i ITT-populationen (IMbrave150 uppdaterad analys)**



**Figur 22: Kaplan‑Meier-kurva för IRF-PFS per RECIST v1.1 i ITT-populationen (IMbrave150 primär analys)**



Effekt hos äldre

Inga generella skillnader i effekt observerades mellan patienter i åldern ≥ 65 och yngre patienter som fick atezolizumab monoterapi. I studie IMpower150 var åldersgruppen ≥ 65 förknippad med en minskad effekt av atezolizumab hos patienter som fick atezolizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel.

I studierna IMpower150, IMpower133 och IMpower110 är data för patienter i åldern ≥ 75 år för begränsade för att dra några slutsatser för denna population.

Pediatrisk population

En öppen multicenterstudie i tidig fas utfördes med pediatriska (< 18 år, n=69) och unga vuxna patienter (18-30 år, n=18) med recividerande eller progressiva solida tumörer såväl som med Hodgkinlymfom och non-Hodgkinlymfom för att utvärdera säkerheten och farmakokinetiken för atezolizumab. Patienterna behandlades med atezolizumab 15 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 3:e vecka (se avsnitt 5.2).

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Exponering för atezolizumab ökade dosen proportionellt över dosintervallet 1 mg/kg kroppsvikt till 20 mg/kg kroppsvikt, inklusive den fasta dosen 1200 mg administrerad var 3:e vecka. En populationsanalys som inkluderade 472 patienter beskrev farmakokinetiken för atezolizumab för dosintervallet 1 till 20 mg/kg kroppsvikt som en tvåkompartments linjär dispositionsmodell med första ordningens eliminering. De farmakokinetiska egenskaperna för 840 mg intravenöst atezolizumab administrerat varannan vecka, 1200 mg administrerat var 3:e vecka och 1680 mg administrerat var 4:e vecka är desamma, jämförbara totala exponeringar förväntas att uppnås med dessa tre dosringsregimer. En farmakokinetisk populationsanalys tyder på att steady-state uppnås efter 6 till 9 veckor vid multipel dosering. Den systemiska ackumuleringen i arean under kurvan, maximal koncentration och dalvärdet för koncentrationen var 1,91-, 1,46- respektive 2,75-faldig.

Absorption

Atezolizumab administreras som en intravenös infusion.

Distribution

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att distributionsvolymen för centralt kompartment är 3,28 liter och volymen vid steady-state är 6,91 liter i en genomsnittlig patient.

Metabolism

Atezolizumabs metabolism har inte studerats specifikt. Antikroppar elimineras huvudsakligen genom katabolism.

Eliminering

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att clearance av atezolizumab är 0,200 liter/dag och den normala terminala halveringstiden är 27 dagar.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetik och ålder för exponerings-responsanalys (21‑89 år), hade region, etnicitet, nedsatt njurfunktion, milt nedsatt leverfunktion, nivå på PD-L1-uttryck eller ECOG-värde för prestationsförmåga ingen effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Kroppsvikt, kön, positiv ADA-status, albuminnivåer och tumörbörda har en statistiskt signifikant, men inte klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Ingen dosjustering rekommenderas.

*Äldre*

Inga studier specifikt inriktade på äldre patienter har utförts med atezolizumab. Hur åldern påverkade atezolizumabs farmakokinetik utvärderades i en farmakokinetisk populationsanalys. Åldern identifierades inte som en signifikant kovariat som påverkar atezolizumabs farmakokinetik, baserat på patienter i ett åldersintervall mellan 21-89 år (n=472) och en medianålder på 62 år. Ingen kliniskt relevant skillnad med avseende på atezolizumabs farmakokinetik observerades mellan patienter < 65 år (n=274), patienter mellan 65‑75 år (n=152) och patienter > 75 år (n=46) (se avsnitt 4.2).

*Pediatrisk population*

De farmakokinetiska resultaten från en öppen multicenterstudie i tidig fas som utfördes med pediatriska (< 18 år, n=69) och unga vuxna patienter (18-30 år, n=18) visar att clearence och distributionsvolym för atezolizumab var jämförbar mellan pediatriska patienter som fick 15 mg/kg kroppsvikt och unga vuxna patienter som fick 1200 mg atezolizumab var 3:e vecka vid normalisering efter kroppsvikt med en trend för lägre exponering hos pediatriska patienter vartefter kroppsvikten minskade. Dessa skillnader förknippades inte med en minskning av koncentrationerna av atezolizumab under den terapeutiska målexponeringen. Data för barn < 2 år är begränsade och därför kan inga definitiva slutsatser dras.

*Nedsatt njurfunktion*

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen identifierades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av atezolizumab hos patienter med milt (estimeradglomerulär filtrationshastighet [eGFR] 60 till 89 ml/min/1,73 m2; n=208) eller måttligt (eGFR 30 till 59 ml/min/1,73 m2; n=116) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal (eGFR större eller lika med 90 ml/min/1,73 m2; n=140) njurfunktion. Endast ett fåtal patienter hade svårt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m2; n=8) (se avsnitt 4.2). Effekten av svårt nedsatt njurfunktion på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

*Nedsatt leverfunktion*

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av atezolizumabs hos patienter med milt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 × till 1,5 × ULN och oavsett ASAT-värde) eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin  ≤  ULN och ASAT  ≤ ULN). Inga data finns för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (bilirubin >3 x ULN och oavsett ASAT-värde). Nedsatt leverfunktion definierades enligt National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Groups (NCI-ODWG) kriterier för nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Effekten av svårt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≥ 3 × ULN och oavsett ASAT-värde) på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs karcinogena potential.

Mutagenicitet

Inga studier avseende mutagenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs mutagena potential. Monoklonala antikroppar förväntas dock inte förändra DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med atezolizumab. Utvärdering av de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos cynomolgusapan inkluderades dock i studien avseende kronisk toxicitet. Administrering av atezolizumab varje vecka hos honapor vid en uppskattad AUC på ungefär 6 gånger större än AUC hos patienter som fick rekommenderad dos orsakade en oregelbunden menstruationscykel och brist på nybildade corpora lutea i ovarierna som var reversibel. Det var ingen påverkan på de manliga reproduktionsorganen.

Teratogenicitet

Inga studier avseende reproduktionseffekter eller teratogenicitet hos djur har utförts med atezolizumab. Djurstudier har visat att hämning av PD-L1/PD-1-vägen kan leda till immunmedierad avstötning av fostret som utvecklas, och leda till fosterdöd. Administrering av atezolizumab kan orsaka fosterskada, inklusive embryo/fetal dödlighet.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-histidin

Koncentrerad ättiksyra

Sackaros

Polysorbat 20 (E 432)

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

I avsaknad av blandbarhetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

**6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i upp till 24 timmar vid ≤ 30°C och i upp till 30 dagar vid 2 °C - 8°C från tidpunkten för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C), om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av Typ I-glas med butylgummipropp och en aluminiumförslutning med ett grått eller blått snäpplock av plast innehållande 14 ml eller 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek om en injektionsflaska.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Tecentriq innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel och ska beredas av sjukvårdspersonal under aseptiska förhållanden för att säkerställa steriliteten hos färdigberedda lösningar. Använd en steril nål och spruta vid beredning av Tecentriq.

Aseptisk beredning, hantering och förvaring

Aseptisk hantering måste säkerställas vid beredning av infusionen. Beredningen ska:

• utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal enligt gällande rutiner, särskilt med avseende på aseptisk beredning av parenterala läkemedel.

• utföras i dragskåp med laminärt flöde eller biologisk säkerhetsbänk enligt standardföreskrifter för säker hantering av intravenösa läkemedel.

• följas av lämplig förvaring av den färdigberedda lösningen för intravenös infusion för att säkerställa att de aseptiska förhållandena upprätthålls.

Skakas ej.

Spädningsinstruktioner

För rekommenderad dos på 840 mg: 14 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

För rekommenderad dos på 1200 mg: 20 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

För rekommenderad dos på 1680 mg: 28 ml Tecentriq koncentrat dras upp från två injektionsflaskor med Tecentriq 840 mg och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Efter spädning ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml.

För att undvika skumning ska lösningen blandas genom att påsen vänds försiktigt. När infusionslösningen är färdigberedd bör den användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning innan administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte användas.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq och infusionspåsar med produktkontaktytor av PVC, PO, PE eller PP. Inga inkompatibiliteter har heller observerats med inbyggda filtermembran tillverkade av polyetersulfon eller polysulfon eller infusionsset och andra infusionshjälpmedel tillverkade av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Användande av inbyggda filtermembran är valfritt.

Administrera inte andra läkemedel genom samma infusionsslang.

Destruktion

Utsläpp av Tecentriq i miljön bör minimeras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En 15 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 1875 mg atezolizumab.

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 125 mg atezolizumab.

Atezolizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG1-typ med en modifierad Fc-del. Atezolizumab binder till programmerad celldöd-ligand 1 (PD-L1) och är framställd i ovarialceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med 1875 mg Tecentriq innehåller 9 mg polysorbat 20.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig vätska. Lösningen har ett pH på 5,5 – 6,1 och en osmolalitet på 359 - 459 mOsm/kg.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Urotelialt karcinom (UC)

Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerat eller metastaserat UC:

• efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller

• då cisplatin inte anses lämpligt och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 % (se avsnitt 5.1).

Tidigt stadium av icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Tecentriq som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling efter komplett resektion och platinumbaserad kemoterapi hos vuxna patienter med NSCLC med en hög risk för återfall och med tumörer som har ett PD-L1-uttryck på ≥ 50 % av tumörceller (TC) och som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Avancerad NSCLC

Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är Tecentriq i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter behandlingssvikt på målstyrd terapi (se avsnitt 5.1).

Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserad NSCLC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % tumörinfiltrerande immunceller (IC) och som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC (se avsnitt 5.1).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad behandling (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Tecentriq som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrda behandlingar innan de behandlas med Tecentriq (se avsnitt 5.1).

Småcellig lungcancer (SCLC)

Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC) (se avsnitt 5.1).

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel är indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Hepatocellulärt karcinom (HCC)

Tecentriq i kombination med bevacizumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerat eller icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling (se avsnitt 5.1).

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Tecentriq ska initieras och följas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter som för närvarande får atezolizumab intravenöst kan byta till Tecentriq injektionsvätska, lösning och tvärtom.

PD-L1-testning för patienter med UC, TNBC eller NSCLC

*Tecentriq monoterapi*

Om det anges i indikationen, ska patienturvalet för behandling med Tecentriq baseras på tumöruttrycket av PD-L1 bekräftat med ett validerat test (se avsnitt 4.1 och 5.1).

*Tecentriq kombinationsterapi*

Patienter med tidigare obehandlad TNBC bör selekteras för behandling baserat på tumöruttrycket av PD-L1 bekräftat med ett validerat test (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos för Tecentriq injektionsvätska, lösning är 1875 mg administrerat var tredje vecka, som visas i tabell 1.

När Tecentriq administreras i kombinationsterapi, se även den fullständiga produktresumén för kombinationsläkemedlen (se även avsnitt 5.1).

**Tabell 1: Rekommenderad dos för Tecentriq med subkutan administrering**

| **Indikation** | **Rekommenderad dos och administreringsschema** | **Behandlingsduration** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq monoterapi** | |  |
| 1L UC | 1875 mg var 3:e vecka | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder |
| 1L metastaserad NSCLC |
| 1L NSCLC inte lämplig för platinum |
| Tidigt stadium av NSCLC | 1875 mg var 3:e vecka | Ett (1) års behandling om inte sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet. Behandlingstid längre än 1 år har inte studerats. |
| 2L UC | 1875 mg var 3:e vecka | Tills den kliniska nyttan upphör eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq i kombinationsterapi** | | |
| 1L NSCLC av icke-skivepiteltyp med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin | Induktions- och underhållsfas:  1875 mg var 3:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinationsläkemedel (fyra eller sex cykler):  Bevacizumab, paklitaxel och därefter karboplatin administreras var 3:e vecka.  Underhållsfas (utan kemoterapi): Bevacizumab var 3:e vecka. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L NSCLC av icke-skivepiteltyp med nab-paklitaxel och karboplatin | Induktions- och underhållsfas:  1875 mg var 3:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinations-läkemedel (fyra eller sex cykler): Nab-paklitaxel och karboplatin administreras på dag 1; dessutom administreras nab-paklitaxel på dag 8 och 15 i varje 3-veckorscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L ES-SCLC  med karboplatin och etoposid | Induktions- och underhållsfas:  1875 mg var 3:e vecka  Tecentriq administreras först när det ges på samma dag.  Induktionsfas för kombinationsläkemedel (fyra cykler): Karboplatin och därefter etoposid administreras på dag 1. Etoposid administreras även på dag 2 och 3 i varje 3-veckorscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. Atypiska svar (dvs. en initial sjukdomsprogression följt av tumörkrympning) har observerats med fortsatt behandling med Tecentriq efter sjukdomsprogression. Behandling efter sjukdomsprogression kan övervägas efter läkarens bedömning. |
| 1L icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med nab-paklitaxel | 1875 mg var 3:e vecka  Tecentriq administreras före nab-paklitaxel när det ges på samma dag.  Nab-paklitaxel administreras med 100 mg/m2 dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. | Till sjukdomsprogression eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. |
| Avancerat eller icke-resekterbart HCC med bevacizumab | 1875 mg var 3:e vecka  Tecentriq administreras före bevacizumab när det ges på samma dag. Bevacizumab administreras med 15 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka. | Tills den kliniska nyttan upphör eller tills icke hanterbar toxicitet uppträder. |

*Försenade eller missade doser*

Om en planerad dos av Tecentriq missas bör den ges så snart som möjligt. Administreringsschemat ska därefter justeras för att bibehålla lämpliga intervall mellan doserna.

*Dosjusteringar under behandling*

Dosreduktion av Tecentriq rekommenderas inte.

*Uppehåll i behandling eller utsättande (se även avsnitt 4.4 och 4.8)*

**Tabell 2: Rekommenderade behandlingsjusteringar för Tecentriq**

| **Immunmedierad biverkning** | **Allvarlighetsgrad** | **Behandlingsjusteringar** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonit** | Grad 2 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hepatit hos patienter utan HCC** | Grad 2:  (ALAT eller ASAT > 3 till 5 x övre gränsen för normalvärdet [ULN]  *eller*  bilirubin i blod > 1,5 till 3 x ULN) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 3 eller 4:  (ALAT eller ASAT > 5 x ULN  *eller*  bilirubin i blod > 3 x ULN) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hepatit hos patienter med HCC** | Om ASAT/ALAT är inom gränserna för normalvärdet vid baseline och ökar till > 3 x till ≤ 10 x ULN  *eller*  Om ASAT/ALAT är > 1 x till ≤ 3 x ULN vid baseline och ökar till > 5 x till ≤ 10 x ULN  *eller*  Om ASAT/ALAT är > 3 x till ≤ 5 x ULN vid baseline och ökar till > 8 x till ≤ 10 x ULN | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Om ASAT/ALAT ökar till > 10 x ULN  *eller*  totalt bilirubin ökar till > 3 x ULN | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Kolit** | Grad 2 eller 3 diarré (ökning med ≥ 4 avföringstillfällen/dag från baseline)  *eller*  Symtomatisk kolit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 4 diarré eller kolit (livshotande; omedelbara åtgärder krävs) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hypotyreos eller hypertyreos** | Symtomatisk | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  *Hypotyreos:*  Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med tyreoideahormoner och TSH-nivåerna är under avtagande  *Hypertyreos:*  Behandlingen kan återupptas när symtomen är under kontroll genom behandling med anti-tyreoidea läkemedel och tyreoidea-funktionen är under förbättring |
| **Binjurebarksinsufficiens** | Symtomatisk | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling |
| **Hypofysit** | Grad 2 eller 3 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättrats till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten har stabiliserats med ersättningsbehandling |
| Grad 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Diabetes mellitus typ 1** | Grad 3 eller 4 hyperglykemi (fasteglukos > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när metabol kontroll uppnåtts genom ersättningsbehandling med insulin |
| **Utslag/Svåra kutana biverkningar** | Grad 3  eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)1 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när symtomen förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
|  | Grad 4  eller bekräftad Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidemal nekrolys (TEN) 1 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myasteniskt syndrom /myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom, meningoencefalit och facialispares** | Facialispares grad 1 eller 2 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas om tillståndet upphör helt. Om tillståndet inte helt upphör under uppehåll med Tecentriq, sätt ut behandlingen med Tecentriq permanent |
| Alla grader myasteniskt syndrom /myasthenia gravis, Guillain-Barrés syndrom och meningoencefalit  eller facialispares grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myelit** | Grad 2, 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Pankreatit** | Grad 3 eller 4 av förhöjda nivåer av serumamylas eller lipas (> 2 x ULN)  eller Grad 2 eller 3 pankreatit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när serumamylas- och lipas-nivåer förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor eller när symtomen på pankreatit har upphört och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Grad 4 eller recidiverande pankreatit | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myokardit** | Grad 2 eller högre | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Nefrit** | Grad 2:  (kreatininnivå >1,5 – 3,0 x baseline eller >1,5 - 3,0 x ULN) | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq  Behandlingen kan återupptas när tillståndet förbättras till grad 0 eller grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller mosvarande per dag |
| Grad 3 eller 4:  (kreatininnivå >3,0 x baseline eller >3,0 x ULN) | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Myosit** | Grad 2 eller 3 | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq |
| Grad 4 eller grad 3 recidiverande myosit | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Sjukdomar i perikardiet** | Grad 1 perikardit | Gör uppehåll i behandling med Tecentriq2 |
|  | Grad 2 eller högre | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Hemofagocyterande lymfohistiocytos** | Misstänkt hemofagocyterande lymfohistiocytos1 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |
| **Övriga immunmedierade biverkningar** | Grad 2 eller grad 3 | Gör uppehåll i behandling tills biverkningarna förbättras till grad 0-1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag |
| Grad 4 eller recidiverande grad 3 | Sätt ut behandlingen med Tecentriq permanent (förutom endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormoner) |
| **Övriga biverkningar** | **Allvarlighetsgrad** | **Behandlingsjusteringar** |
| **Infusionsrelaterade reaktioner** | Grad 1 eller 2 | Minska injektionshastigheten eller pausa injektionen. Behandlingen kan återupptas när biverkningen har upphört |
| Grad 3 eller 4 | Sätt ut behandling med Tecentriq permanent |

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre gränsen för normalvärdet.

Notering: Toxicitet ska graderas enligt den aktuella versionen av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

1 Oavsett allvarlighetsgrad

2 Genomför en detaljerad utvärdering av hjärtfunktionen för att fastställa etiologi och hantera på lämpligt sätt

Särskilda patientgrupper

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Tecentriq hos barn och ungdomar under18 år har inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data för atezolizumab intravenöst beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen rekommendation gällande dosering kan göras.

*Äldre*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering av Tecentriq för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.8 och 5.1).

*Asiatiska patienter*

På grund av att ökade hematologiska toxiciteter observerats hos asiatiska patienter i IMpower150 rekommenderas en startdos av paklitaxel på 175 mg/m2 var tredje vecka.

*Nedsatt njurfunktion*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras gällande denna patientgrupp.

*Nedsatt leverfunktion*

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys krävs ingen dosjustering för patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Tecentriq har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestationsförmåga ≥ 2*

Patienter med ECOG prestationsförmåga > 2 exkluderades från de kliniska prövningarna på NSCLC, TNBC, ES-SCLC, 2L UC och HCC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringssätt

Det är viktigt att kontrollera produktens märkning för att säkerställa att korrekt formulering (intravenös eller subkutan) ges till patienten såsom förskrivet.

Tecentriq injektionsvätska, lösning är inte avsedd för intravenös administrering och ska enbart ges som en subkutan injektion.

Innan administrering, ta ut Tecentriq injektionsvätska, lösning från förvaringen i kylskåpet och låt lösningen nå rumstemperatur. För användar- och hanteringsinstruktioner för Tecentriq injektionsvätska, lösning innan administrering, se avsnitt 6.6.

Administrera 15 ml av Tecentriq injektionslösning subkutant i låret under ungefär 7 minuter. Det rekommenderas att ett subkutant infusionsset (t.ex. vingförsett/fjäril) används. Administrera INTE lösningen som finns kvar i slangen till patienten.

Injektionsstället ska endast alterneras mellan vänster och höger lår. Nya injektioner ska ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård. Under behandlingstiden med Tecentriq injektionsvätska, lösning ska andra läkemedel för subkutan administrering helst injiceras på andra injektionsställen.

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namnet och satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

Immunmedierade biverkningar

De flesta immunmedierade biverkningarna som inträffat under behandling med atezolizumab var reversibla vid uppehåll av atezolizumab och initiering av kortikosteroider och/eller tilläggsbehandling. Immunmedierade biverkningar som påverkar mer än ett kroppssystem har observerats. Immunmedierade biverkningar med atezolizumab kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab.

Vid misstänkta immunmedierade biverkningar ska en grundlig utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. Vid förbättring till grad < 1 ska kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Baserat på begränsade data från kliniska prövningar kan administrering av andra systemiska immunosuppressiva läkemedel övervägas hos patienter vars immunmedierade biverkningar inte kan kontrolleras med användande av systemiska kortikosteroider.

Atezolizumab måste sättas ut permanent vid återkommande immunmedierade biverkningar av grad 3 och vid immunmedierade biverkningar av grad 4, förutom vid endokrinopatier som kontrolleras med ersättningshormon (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter med tidigare känd autoimmun sjukdom tyder data från observationsstudier på att risken för immunmedierade biverkningar efter immuncheckpointblockerande behandling kan öka jämfört med risken hos patienter utan tidigare känd autoimmun sjukdom. Dessutom var uppblossningar av den underliggande autoimmuna sjukdomen vanliga, men majoriteten var milda och hanterbara.

*Immunmedierad pneumonit*

Fall av pneumonit, inklusive fall med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit och andra orsaker än immunmedierad pneumonit ska uteslutas.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid pneumonit av grad 2 och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid pneumonit av grad 3 eller 4.

*Immunmedierad hepatit*

Fall av hepatit, varav några med dödlig utgång har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på hepatit.

Aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) och bilirubin ska övervakas innan behandlingen initieras, periodvis under behandling med atezolizumab och i enlighet med klinisk bedömning.

För patienter utan HCC ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras om tillstånd av grad 2 (ALAT eller ASAT > 3 till 5 x ULN eller bilirubin i blod > 1,5 till 3 x ULN) kvarstår under mer än 5 till 7 dagar, och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om händelsen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad.

Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid tillstånd av grad 3 eller 4 (ALAT eller ASAT > 5,0 x ULN eller bilirubin i blod > 3 x ULN).

För patienter med HCC ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras om ALAT eller ASAT ökar till > 3 x till ≤ 10 x ULN från gränsen för normalvärden vid baseline, eller > 5 x till ≤ 10 x ULN från > 1 x till ≤ 3 x ULN vid baseline, eller > 8 x till ≤ 10 x ULN från > 3 x till ≤ 5 x ULN vid baseline, och kvarstår i mer än 5 till 7 dagar, och behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska påbörjas. Om händelsen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroidbehandlingen trappas ned under ≥ 1 månad.

Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent om ALAT eller ASAT ökar till > 10 x ULN eller totalt bilirubin ökar > 3 x ULN).

*Immunmedierad kolit*

Fall av diarré och kolit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på kolit.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid diarré av grad 2 eller 3 (ökning med ≥ 4 avföringstillfällen per dag från baseline) eller symtomatisk kolit. Om symtom på diarré eller kolit av grad 2 kvarstår > 5 dagar eller återkommer ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Vid diarré eller kolit av grad 3 ska behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid diarré eller kolit av grad 4 (livshotande; omedelbar intervention krävs). Den möjliga komplikationen av gastrointestinal perforation associerad med kolit bör tas i beaktande.

*Immunmedierad endokrinopati*

Hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens, hypofysit och diabetes mellitus typ 1, inklusive ketoacidos kopplad till diabetes har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för kliniska tecken och symtom på endokrinopatier. Sköldkörtelfunktionen bör övervakas före och regelbundet under behandling med atezolizumab. Lämplig behandling ska övervägas för patienter med onormal sköldkörtelfunktionstest vid baseline.

Symtomfria patienter som uppvisar onormala resultat vid test på sköldkörtelfunktionen kan behandlas med atezolizumab. Vid symtomatisk hypotyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon ska inledas efter behov. Isolerad hypotyreos kan hanteras med substitutionsbehandling, utan kortikosteroider. Vid symtomatisk hypertyreos ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med anti-tyreoidea läkemedel inledas efter behov. Behandling med atezolizumab kan återupptas när symtomen är under kontroll och sköldkörtelfunktionen har förbättrats.

Vid symtomatisk binjurebarksinsufficiens ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska behandlingen med kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och dosen kortikosteroid har sänkts till <10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på substitutionsbehandling (vid behov).

Vid hypofysit av grad 2 eller grad 3 ska uppehåll i behandling med atezolizumab göras och behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2  mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) påbörjas, och hormonersättning ska initieras vid behov. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 ska kortikosteroider trappas ned under ≥ 1 månad. Behandling kan återupptas om händelsen förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor och kortikosteroider har reducerats till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag och patienten är stabil på ersättningsbehandling (vid behov). Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid hypofysit av grad 4.

Behandling med insulin ska inledas vid diabetes mellitus typ 1. Vid hyperglykemi ≥ grad 3 (fasteglukos > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) ska uppehåll göras i behandling med atezolizumab. Behandling med atezolizumab kan återupptas om metabol kontroll uppnås med insulinbehandling.

*Immunmedierad meningoencefalit*

Meningoencefalit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på meningit eller encefalit.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av meningit eller encefalit. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen har förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande påbörjas istället.

*Immunmedierade neuropatier*

Myasteniskt syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom, som kan vara livshotande, och facialispares har observerats hos patienter som behandlas med atezolizumab. Patienterna ska övervakas för symtom på motorisk och sensorisk neuropati.

Myelit har observerats i kliniska prövningar med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom som tyder på myelit.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid alla grader av myasteniskt syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barrés syndrom. Behandling med systemiska kortikosteroider (i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska övervägas.

Uppehåll av behandling med atezolizumab ska göras vid facialispares grad 1 eller 2 och behandling med systemiska kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska övervägas. Behandling kan endast återupptas om tillståndet upphör helt. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid facialispares grad 3 eller grad 4, eller någon annan neuropati som inte helt upphör under uppehåll med atezolizumab.

Behandling med atezolizumab måste sättas ut permanent vid myelit grad 2, 3 eller 4.

*Immunmedierad pankreatit*

Pankreatit, inklusive ökade nivåer av serumamylas och lipas, har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom som tyder på akut pankreatit.

Uppehåll av behandling med atezolizumab ska göras vid ≥ grad 3 av ökade nivåer av serumamylas eller lipas (> 2 x ULN) eller vid pankreatit av grad 2 eller 3. Behandling med intravenösa kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag metylprednisolon eller motsvarande) ska inledas. När symtomen förbättrats ska behandling med 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande per dag istället påbörjas. Behandling med atezolizumab kan återupptas när nivåerna av serumamylas och lipas förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, eller när symtomen på pankreatit har upphört, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid pankreatit av grad 4, samt vid alla grader av återkommande pankreatit.

*Immunmedierad myokardit*

Fall av myokardit, inklusive fall med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på myokardit. Myokardit kan också vara en klinisk manifestation av myosit och bör hanteras i enlighet med detta.

Patienter med hjärt- eller kardiopulmonella symtom ska utvärderas för potentiell myokardit för att säkerställa att lämpliga åtgärder initieras i ett tidigt skede. Vid misstänkt myokardit ska behandling med atezolizumab sättas ut, behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande omedelbart inledas, och omedelbar kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer initieras. När en diagnos av myokardit har fastställts ska behandling med atezolizumab sättas ut permanent för myokardit av grad ≥ 2 (se avsnitt 4.2).

*Immunmedierad nefrit*

Nefrit har observerats i kliniska studier med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för förändringar i njurfunktionen.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid nefrit av grad 2, och behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska inledas. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid nefrit av grad 3 eller 4.

*Immunmedierad myosit*

Fall av myosit, inklusive fall med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på myosit. Patienter med potentiell myosit ska övervakas för tecken på myokardit.

Om en patient utvecklar tecken och symtom på myosit ska noggrann övervakning genomföras och patienten remitteras till specialist för bedömning och behandling utan dröjsmål. Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras vid myosit av grad 2 eller 3 och behandling med kortikosteroider (1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande) ska inledas. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 trappas kortikosteroiderna ned såsom kliniskt indicerat. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg oral prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid grad 4 eller grad 3 recidiverande myosit, eller när en sänkning av dosen kortikosteroid till motsvarande ≤ 10 mg prednison per dag inom 12 veckor från uppkomst inte är möjlig.

*Immunmedierade svåra kutana biverkningar*

Immunmedierade svåra kutana biverkningar (SCARs), inklusive fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats hos patienter som fått atezolizumab. Patienterna ska övervakas för misstänkta svåra hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. För misstänkta SCARs ska patienterna remitteras till en specialist för vidare diagnos och hantering.

Beroende på biverkningens allvarlighetsgrad ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras vid hudreaktioner av grad 3 och behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande ska inledas. Behandling med atezolizumab kan återupptas om tillståndet förbättras till ≤ grad 1 inom 12 veckor, och dosen kortikosteroid har sänkts till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. Behandling med atezolizumab ska sättas ut permanent vid hudreaktioner av grad 4, och kortikosteroider ska administreras.

Uppehåll i behandling med atezolizumab ska göras för patienter med misstänkt SJS eller TEN. Vid bekräftad SJS eller TEN ska atezolizumab sättas ut permanent.

Försiktighet bör iakttas när användning av atezolizumab övervägs hos patienter som upplevt en allvarlig eller livshotande hudbiverkning vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

*Immunmedierade sjukdomar i perikardiet*

Sjukdomar i perikardiet, inklusive perikardit, perikardiell utgjutning och hjärttamponad, vissa med dödlig utgång, har observerats med atezolizumab (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom på sjukdomar i perikardiet.

Vid misstänkt grad 1 perikardit ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras och kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer omedelbart initieras. Vid misstänkt grad ≥ 2 sjukdom i perikardiet ska uppehåll i behandlingen med atezolizumab göras. Inled omedelbart behandling med systemiska kortikosteroider i en dos av 1 till 2 mg/kg kroppsvikt/dag prednison eller motsvarande och initiera omedelbart kardiologisk konsultation med diagnostisk utredning i enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer. När en diagnos av sjukdom i perikardiet grad ≥ 2 har fastställts måste behandling med atezolizumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

*Hemofagocyterande lymfohistiocytos*

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som får atezolizumab (se avsnitt 4.8). HLH bör tas i beaktande när förekomsten av cytokinfrisättningssyndrom är atypisk eller förlängd. Patienterna ska övervakas för kliniska tecken och symtom för HLH. Vid misstänkt HLH måste atezolizumab sättas ut permanent och patienterna ska remitteras till en specialist för vidare diagnos och hantering.

*Andra immunmedierade biverkningar*

Med tanke på verkningsmekanismen för atezolizumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar inträffa, däribland icke-infektiös cystit.

Utvärdera alla misstänkta immunmedierade biverkningar för att utesluta andra orsaker. Patienterna bör övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierade biverkningar och, baserat på reaktionens svårighetsgrad, hanteras med hjälp av behandlingsmodifieringar och kortikosteroider utefter kliniskt behov (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har observerats med atezolizumab, inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.8). Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 ska injektionshastigheten minskas eller pausas. Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 ska behandlingen sättas ut permanent. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 eller 2 kan behandlingen med atezolizumab återupptas under noggrann övervakning; premedicinering med antipyretikum och antihistaminer ska övervägas.

Sjukdomsrelaterade försiktighetsåtgärder

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin för metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp*

Behandlande läkare bör noggrant överväga de kombinerade riskerna med behandlingen med de fyra läkemedlen atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.8).

*Användning av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel för metastaserad TNBC*

Neutropeni och perifer neuropati som inträffar under behandling med atezolizumab och nab-paklitaxel kan bli reversibla vid uppehåll av nab-paklitaxel. Behandlande läkare bör konsultera produktresumén för nab-paklitaxel gällande särskilda försiktighetsåtgärder och kontraindikationer för detta läkemedel.

*Användning av atezolizumab vid UC för tidigare obehandlade patienter då cisplatin inte anses lämpligt*

Baseline och prognostiska sjukdomskaraktäristika för studiepopulationen i IMvigor210 kohort 1 var övergripande jämförbara med patienter i klinik som skulle anses olämpliga för cisplatin men lämpliga för karboplatinbaserad kombinationskemoterapi. Otillräckliga data finns för subgruppen av patienter som inte passar för någon kemoterapi, och därför ska atezolizumab användas med försiktighet hos dessa patienter efter noggrann utvärdering av den potentiella risk-nyttabalansen på en individuell nivå.

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin*

Patienter med NSCLC som hade en tydlig tumörinfiltration in i de stora kärlen i thorax eller tydlig kavitation av lungskador, vilket sågs på avbildning, exkluderades från den pivotala kliniska prövningen IMpower150 efter att flera fall av dödliga lungblödningar observerades, vilket är en känd riskfaktor av behandling med bevacizumab.

I frånvaro av data ska atezolizumab användas med försiktighet i ovan nämnda populationer efter noggrann utvärdering av nytta-riskbalansen för patienten.

*Avändning av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin hos EGFR+ patienter med NSCLC som har progredierat med erlotinib+bevacizumab*

I studie IMpower150 finns inga effektdata för atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin hos patienter med EGFR+ som tidigare har progredierat med erlotinib+bevacizumab.

*Användning av atezolizumab i kombination med bevacizumab vid HCC*

Data för HCC-patienter med Child-Pugh B-leversjukdom behandlade med atezolizumab i kombination med bevacizumab är mycket begränsade och det finns för närvarande inga tillgängliga data för HCC-patienter med Child-Pugh C-leversjukdom.

Patienter som behandlades med bevacizumab har en ökad risk för blödning och fall av allvarliga gastrointestinala blödningar, inklusive fall med dödlig utgång, rapporterades hos patienter med HCC som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Hos patienter med HCC bör screening för och efterföljande behandling av varicier i esofagus utföras enligt klinisk praxis före behandlingsstart med kombinationen atezolizumab och bevacizumab. Bevacizumab ska sättas ut permanent hos patienter som får blödning av grad 3 eller 4 med kombinationsbehandlingen. Se produktresumén för bevacizumab.

Diabetes mellitus kan inträffa under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Läkare bör övervaka blodsockervärdena före och regelbundet under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab när det är kliniskt indicerat.

*Användning av atezolizumab som monoterapi vid första linjens behandling av metastaserad NSCLC*

Läkare bör beakta den fördröjda debuten av effekt av atezolizumab innan initiering av första linjens behandling som monoterapi hos patienter med NSCLC. Ett högre antal dödsfall inom 2,5 månader efter randomisering observerades med atezolizumab jämfört med kemoterapi. Ingen specifik faktor förknippad med tidig död kunde identifieras (se avsnitt 5.1).

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska studier: anamnes med autoimmun sjukdom, anamnes med pneumonit, aktiva hjärnmetastaser, ECOG PS ≥ 2 (förutom för patienter med avancerad NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad behandling), HIV, hepatit B- eller hepatit C-infektion (för icke-HCC-patienter), signifikant kardiovaskulär sjukdom och patienter med otillräcklig hematologisk funktion och otillräcklig funktion i slutorgan. Patienter som behandlats med levande försvagat vaccin inom 28 dagar före studiestart, systemiska immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före inklusionen, terapeutisk oral eller intravenös antibiotika inom 2 veckor före initiering av studiebehandling exkluderades från kliniska studier.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller polysorbat 20. Varje injektionsflaska med Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning innehåller 9 mg polysorbat 20, vilket motsvarar 0,6 mg/ml. Polysorbat 20 kan orsaka allergiska reaktioner.

Patientkort

Förskrivaren måste diskutera riskerna med Tecentriq‑behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära det med sig.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med atezolizumab. Eftersom atezolizumab elimineras från blodomloppet genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av behandling med atezolizumab bör undvikas på grund av dess potentiella påverkan på atezolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan emellertid användas för att behandla immunmedierade biverkningar efter behandlingsstart med atezolizumab (se avsnitt 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med atezolizumab och i 5 månader efter den sista dosen av atezolizumab.

Graviditet

Det finns inga data gällande användning av atezolizumab hos gravida kvinnor. Inga utvecklingsstudier eller reproduktionsstudier har utförts med atezolizumab. Studier i murina djurmodeller har visat att blockering av signalvägen PD-L1/PD-1 kan leda till en immunmedierad bortstötning av det växande fostret vilket kan resultera i fosterförlust (se avsnitt 5.3). Baserat på dess verkingsmekanism tyder dessa resultat på en potentiell risk för att administrering av atezolizumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av abort eller dödfödsel.

Det är känt att humant immunglobulin G1 (IgG1) passerar placentabarriären och därför kan atezolizumab, som är en IgG1, potentiellt överföras från modern till fostret.

Atezolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med atezolizumab.

Amning

Det är okänt om atezolizumab utsöndras i human bröstmjölk. Atezolizumab är en monoklonal antikropp och kan förväntas finnas i den första mjölken och i låga nivåer därefter. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Tecentriq ska avbrytas efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av atezolizumab på fertilitet. Inga toxicitetsstudier för utveckling eller reproduktion har utförts med atezolizumab, men baserat på en 26‑veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering hade atezolizumab effekt på menstruationscykeln vid en AUC som var ungefär 6 gånger så stor som hos patienter som fått rekommenderad dos. Denna effekt var reversibel (se avsnitt 5.3). Det fanns ingen effekt av atezolizumab på manliga reproduktionsorgan.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tecentriq har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever trötthet ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avtagit (se avsnitt 4.8).

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för atezolizumab som monoterapi är baserad på poolade data från 5039 patienter med olika tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (> 10 %) var trötthet (29,3 %), minskad aptit (20,1 %), utslag (19,7 %), illamående (18,8 %), hosta (18,2 %), diarré (18,1 %), pyrexi (17,9 %), dyspné (16,6 %), artralgi (16,2 %), pruritus (13,3 %), asteni (13 %), ryggsmärta (12,2 %), kräkning (11,7 %), urinvägsinfektion (11,0 %) och huvudvärk (10,2 %).

Säkerhetsprofilen för intravenöst atezolizumab givet i kombination med andra läkemedel, har utvärderats hos 4535 patienter med multipla tumörtyper. De vanligast rapporterade biverkningarna (> 20%) var anemi (36,8 %), neutropeni (36,6 %), illamående (35,5 %), trötthet (33,1 %), alopeci (28,1 %), utslag (27,8 %), diarré (27,6 %), trombocytopeni (27,1 %), förstoppning (25,8 %), minskad aptit (24,7 %) och perifer neuropati (24,4 %).

Säkerhetsprofilen för Tecentriq injektionsvätska, lösning var sammantaget liknande säkerhetsprofilen för den intravenösa formuleringen med tillägg av en biverkning, reaktion vid injektionsstället (4,5 % i behandlingsarmen med Tecentriq subkutant jämfört med 0 % i behandlingsarmen med atezolizumab intravenöst).

*Användande av atezolizumab vid adjuvant behandling av NSCLC*

Säkerhetsprofilen för atezolizumab vid adjuvant behandling i patientpopulationen med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) (IMpower010) var generellt överensstämmande med den övergripande poolade säkerhetsprofilen för monoterapi vid behandling av avancerad sjukdom. Dock var förekomsten av immunmedierade biverkningar till följd av atezolizumab i IMpower010 51,7 % jämfört med 38,4 % i den poolade monoterapipopulationen med avancerad sjukdom. Inga nya immunmedierade biverkningar identifierades vid adjuvant behandling.

*Användande av atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin*

I första linjens NSCLC-studien (IMpower150) observerades en övergripande högre frekvens av biverkningar i behandlingsarmen med de fyra läkemedlen atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin jämfört med atezolizumab, paklitaxel och karboplatin, inklusive händelser av grad 3 och grad 4 (63,6 % jämfört med 57,5 %), händelser av grad 5 (6,1 % jämfört med 2,5 %), biverkningar av särskilt intresse för atezolizumab (52,4 % jämfört med 48,0 %), såväl som biverkningar som leder till att någon studiebehandling avbryts (33,8 % jämfört med 13,3 %). Illamående, diarré, stomatit, trötthet, pyrexi, mukosal inflammation, minskad aptit, viktnedgång, hypertoni och proteinuri rapporterades med en högre frekvens (≥ 5 % skillnad) för patienter som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin. Andra kliniskt signifikanta biverkningar som observerades mer frekvent i behandlingsarmen med atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel och karboplatin var epistaxis, hemoptys, cerebrovaskulära händelser, inklusive fall med dödlig utgång.

Ytterligare information rörande allvarliga biverkningar finns i avsnitt 4.4.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna listas enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) och frekvens, tabell 3 avser atezolizumab (intravenöst och subkutant) givet som monoterapi eller i kombinationsbehandling. Biverkingar som är kända för att inträffa när atezolizumab eller kemoterapier ges ensamt, kan förekomma när dessa läkemedel ges i kombinationsbehandling, även om dessa biverkningar inte har rapporterats i kliniska prövningar med kombinationsbehandling. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Sammanfattning av biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med atezolizumab**

| **Atezolizumab monoterapi** | | **Atezolizumab i kombinationsbehandling** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** | | |
| Mycket vanliga | urinvägsinfektiona | lunginfektionb |
| Vanliga |  | sepsisaj |
| **Blodet och lymfsystemet** | |  |
| Mycket vanliga |  | anemi, trombocytopenid, neutropenie, leukopenif |
| Vanliga | trombocytopenid | lymfopenig |
| Sällsynta | hemofagocyterande lymfohistiocytos | hemofagocyterande lymfohistiocytos |
| **Immunsystemet** | |  |
| Vanliga | infusionsrelaterade reaktionerh | infusionsrelaterade reaktionerh |
| **Endokrina systemet** | |  |
| Mycket vanliga |  | hypotyreosi |
| Vanliga | hypotyreosi, hypertyreosj | hypertyreosj |
| Mindre vanliga | diabetes mellitusk, binjurebarksinsufficiensl, hypofysitm | hypofysitm |
| **Metabolism och nutrition** | |  |
| Mycket vanliga | minskad aptit | minskad aptit |
| Vanliga | hypokalemiae, hyponatremiaf, hyperglykemi | hypokalemiae, hyponatremiaf, hypomagnesemin |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | |  |
| Mycket vanliga | huvudvärk | perifer neuropatio, huvudvärk |
| Vanliga | perifer neuropatio | svimning, yrsel |
| Mindre vanliga | Guillain-Barrés syndromp, meningoencefalitq |  |
| Sällsynta | myasteniskt syndromr, facialispares, myelit | facialispares |
| **Ögon** | | |
| Sällsynta | uveit |  |
| **Hjärtat** | |  |
| Vanliga | sjukdomar i perikardietao |  |
| Mindre vanliga |  | sjukdomar i perikardietao |
| Sällsynta | myokardits |  |
| **Blodkärl** | |  |
| Mycket vanliga |  | hypertoniai |
| Vanliga | hypotoni |  |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | |  |
| Mycket vanliga | dyspné, hosta | dyspné, hosta, nasofaryngitam |
| Vanliga | pneumonitt, hypoxiag, nasofaryngitam | dysfoni |
| **Magtarmkanalen** | |  |
| Mycket vanliga | illamående, kräkning, diarréu | illamående, kräkning, diarréu, förstoppning |
| Vanliga | kolitv, buksmärta, dysfagi, orofaryngeal smärtaw, muntorrhet | stomatit, dysgeusi, kolitv |
| Mindre vanliga | pankreatitx |  |
| Sällsynta | celiaki | celiaki |
| **Lever och gallvägar** | |  |
| Vanliga | ökning av ASAT, ökning av ALAT, hepatity | ökning av ASAT, ökning av ALAT |
| **Hud och subkutan vävnad** | |  |
| Mycket vanliga | utslagz, pruritus | utslagz, pruritus, alopeciah |
| Vanliga | torr hudaq |  |
| Mindre vanliga | svåra kutana biverkningarak, psoriasisan, lichensjukdomarar | svåra kutana biverkningarak, psoriasisan |
| Sällsynta | pemfigoid | pemfigoid, lichensjukdomarar |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | |  |
| Mycket vanliga | artralgi, ryggsmärta | artralgi, muskuloskeletal smärtaaa, ryggsmärta |
| Vanliga | muskuloskeletal smärtaaa |  |
| Mindre vanliga | myositab |  |
| **Njurar och urinvägar** | | |
| Vanliga | förhöjt blodkreatininc | proteinuriac, förhöjt blodkreatininc |
| Mindre vanliga | nefritad |  |
| Ingen känd | icke-infektiös cystital |  |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | |  |
| Mycket vanliga | feber, trötthet, asteni | feber, trötthet, asteni, perifert ödem |
| Vanliga | influensaliknande symtom, frossa, reaktion vid injektionsställetap |  |
| **Undersökningar** | | |
| Vanliga |  | ökning av alkaliska fosfataser i blodet |
| Mindre vanliga | förhöjt kreatininfosfokinas i blodet |  |

a Inkluderar rapporter gällande urinvägsinfektioner, cystit, pyelonefrit, escherichia urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, njurinfektion, akut pyelonefrit, kronisk pyelonefrit, pyelit, renal absess, streptokockinfektion i urinvägarna, uretrit, svamporsakad urinvägsinfektion, pseudomonal urinvägsinfektion.

b Inkluderar rapporter gällande pneumoni, bronkit, nedre luftvägsinfektion, infektiös vätskeutgjutning i lungsäcken, trakeobronkit, atypisk pneumoni, lungabscess, infektiös exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom, paracancerös pneumoni, pyopneumothorax, pleurit, post procedural pneumoni.

c Inkluderar rapporter gällande förhöjt blodkreatinin, hyperkreatininemi.

d Inkluderar rapporter gällande immun trombocytopeni,trombocytopeni, minskat antal trombocyter.

e Inkluderar rapporter gällande neutropeni, minskat antal neutrofiler, febril neutropeni, neutropen sepsis, granulocytopeni.

f Inkluderar rapporter gällande minskat antal vita blodkroppar och leukopeni.

g Inkluderar rapporter gällande lymfopeni, minskat antal lymfocyter.

h Inkluderar rapporter gällande infusionsrelaterade reaktioner, cytokinfrisättningssyndrom, hypersensitivitet, anafylaxi.

i Inkluderar rapporter gällande anti-tyroid-antikroppspositiv, autoimmun hypotyreos, autoimmun tyreoidit, minskad nivå av tyreoideastimulerande hormon i blodet, förhöjd nivå av tyreoideastimulerande hormon i blodet, euthyroid-sick syndrome, struma, hypotyreodism, immunmedierad hypotyroidism, immunmedierad tyreoidit, myxödem, primär hypotyreodism, tyroideaförändringar, minskad nivå av tyroideahormoner, förhöjd nivå av trijodtyronin, onormala resultat vid sköldkörtelfunktionstest, tyreoidit, akut tyroidit, minskad nivå av tyroxin, minskad nivå av fritt tyroxin, ökad nivå av fritt tyroxin, tyroxinökning, minskad nivå av trijodtyronin, onormal nivå av fritt trijodtyronin, minskad nivå av fritt trijodtyronin, ökad nivå av fritt trijodtyronin, tyst tyreoidit.

j Inkluderar rapporter gällande hypertyreos, giftstruma, endokrin oftalmopati, exoftalmus.

k Inkluderar rapporter gällande diabetes mellitus, diabetes mellitus typ 1, ketoacidos kopplad till diabetes, ketoacidos.

l Inkluderar rapporter gällande binjurebarksinsufficiens, minskat kortikotropin i blodet, glukokortioidbrist, primär binjurebarkinsufficiens, sekundär binjurebarkinsufficiens.

m Inkluderar rapporter gällande hypofysit, hypopituitarism, sekundär binjurebarkinsufficiens, temperaturreglerande störning.

n Inkluderar rapporter gällande hypomagnesemi, minskad nivå av magnesium i blodet.

o Inkluderar rapporter gällande perifer neuropati, autoimmun neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati, herpes zoster, perifer motorisk neuropati, neuralgisk amyotrofi, perifer sensomotorisk neuropati, toxisk neuropati, axonal neuropati, lumbosakral plexopati, neuropatisk artropati, perifier nervinfektion, neurit, immunmedierad neuropati.

p Inkluderar rapporter gällande Guillain-Barrés syndrom, uppåtstigande slapp förlamning, demyeliniserande polyneuropati.

q Inkluderar rapporter gällande encefalit, autoimmun encefalit, meningit, aseptisk meningit, fotofobi.

r Inkluderar rapporter gällande myastenia gravis.

s Inkluderar rapporter om myokardit, autoimmun myokardit, immunmedierad myokardit.

t Inkluderar rapporter gällande pneumonit, lunginfiltration, bronkiolit, immunmedierad lungsjukdom, immunmedierad pneumonit, interstitiell lungsjukdom, alveolit, lungopacitet, pulmonell fibros, pulmonell toxicitet, strålningspneumonit.

u Inkluderar rapporter gällande diarré, brådskande defekation, frekventa tarmrörelser, gastrointestinal hypermotilitet.

v Inkluderar rapporter gällande kolit, autoimmun kolit, ischemisk kolit, mikroskopisk kolit, ulcerös kolit, diversion kolit, eosinofil kolit, immunmedierad enterokolit.

w Inkluderar rapporter gällande orofaryngeal smärta, orofaryngealt obehag, irritation i halsen.

x Inkluderar rapporter gällande autoimmun pankreatit, pankreatit,akut pankreatit, förhöjt lipas, förhöjt amylas.

y Inkluderar rapporter gällande ascites, autoimmun hepatit, hepatisk cytolys, hepatit och akut hepatit, toxisk hepatit, levertoxicitet, immunmedierad hepatit, leversjukdom, läkemedelsinducerad leverskada, leversvikt, leversteatos, leverlesion, leverskada, blödande varicer i esofagus, varicer i esofagus, spontan bakteriell peritonit.

z Inkluderar rapporter gällande akne, blåsor, dermatit, akneformad dermatit, allergisk dermatit, läkemedelsrelaterade utslag, eksem, infekterade eksem, erytem, erytem på ögonlocket, utslag på ögonlocket, fixed eruption, follikulit, furunkel, handdermatit, immunmedierad dermatit, blåsor på läppar, orala blodblåsor, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, pemfigoid, utslag, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, morbilliformt utslag, papulösa utslag, papuloskvamösa utslag, pruritiska utslag, pustulösa utslag, vesikulära utslag, skrotal dermatit, seborroisk dermatit, exfoliation av hud, hudtoxicitet, sår på huden, vaskulära access-utslag på stället.

aa Inkluderar rapporter gällande muskuloskeletal smärta, myalgi, skelettsmärta.

ab Inkluderar rapporter gällande myosit, rabdomyolys, reumatisk polymyalgi, dermatomyosit, muskelabsess, förekomst av myoglobin i urinen, myopati, polymyosit.

ac Inkluderar rapporter gällande proteinuri, protein i urinen, hemoglobinuri, avvikande urin, nefrotiskt syndrom, albuminuri.

ad Inkluderar rapporter gällande nefrit, autoimmun nefrit, Henoch-Schonlein purpura nefrit, paraneoplastisk glomerulonefrit, tubulointerstitiell nefrit.

ae Inkluderar rapporter gällande hypokalemi, minskat blodkalium.

af Inkluderar rapporter gällande hyponatremi, minskat blodnatrium.

ag Inkluderar rapporter gällande hypoxi, minskad syrgasmättnad, minskat pO2.

ah Inkluderar rapporter gällande alopeci, madaros, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrikos.

ai Inkluderar rapporter om hypertoni, ökat blodtryck, hypertonisk kris, ökat systoliskt blodtryck, diastolisk hypertoni, otillräcklig blodtryckskontroll, hypertonisk retinopati, hypertensiv nefropati, essentiell hypertoni, ortostatisk hypertoni.

aj Inkluderar rapporter gällande sepsis, septisk chock, urosepsis, neutropen sepsis, pulmonell sepsis, bakteriell sepsis, klebsiellasepsis, sepsis i buken, candidasepsis, escherichiasepsis, pseudomonal sepsis, stafylokocksepsis.

ak Inkluderar rapporter gällande bullös dermatit, exfolativt utslag, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, generaliserad exfoliativ dermatit, toxisk huderuption, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, toxisk epidermal nekrolys, kutan vaskulit.

al Inkluderar rapporter gällande icke-infektiös cystit och immunmedierad cystit.

am Inkluderar rapporter gällande nasofaryngit, nästäppa och rinorré.

an Inkluderar rapporter gällande psoriasis, psoriasiform dermatit.

ao Inkluderar rapporter gällande perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad och konstruktiv perikardit.

ap Rapporterad i en studie utanför poolade data (relaterad till subkutan administrering). Frekvensen baseras på exponering för Tecentriq injektionsvätska, lösning i IMscin001 och IMscin002 och inkluderar rapporter om reaktioner vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället och hudutslag vid injektionsstället.

aq Inkluderar rapporter gällande torr hud, xeros.

ar Inkluderar rapporter gällande lichenoid keratos, lichen sclerosus och lichen planus.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Data nedan beskriver information rörande signifikanta biverkningar av atezolizumab som monoterapi i samband med kliniska prövningar (se avsnitt 5.1). Detaljer rörande de signifikanta biverkningarna av atezolizumab då det getts i kombination presenteras om kliniskt relevanta skillnader noterades i jämförelse med atezolizumab monoterapi. Riktlinjer för hur dessa biverkningar ska hanteras beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

*Immunmedierad pneumonit*

Pneumonit förekom hos 3,0 % (151/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av dessa patienter, drabbades tre av fatala biverkningar. Mediantiden till uppkomst av pneumonit var 3,7 månader (intervall 3 dagar till 29,8 månader). Mediandurationen var 1,7 månader (intervall 0 dagar till 27,8+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pneumonit ledde till utsättande av atezolizumab hos 41 (0,8 %) av patienterna. Pneumonit krävde behandling med kortikosteroider hos 1,8 % (92/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad hepatit*

Hepatit förekom hos 1,7 % (88/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 88 patienterna, drabbades tre av fatala biverkningar. Mediantiden till uppkomst av hepatit var 1,4 månader (intervall 0 dagar till 26,3 månader). Mediandurationen var 1 månader (intervall 0 dag till 52,1+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Hepatit ledde till utsättande av atezolizumab hos 46 (0,9 %) av patienterna. Hepatit krävde behandling med kortikosteroider hos 2,6 % (130/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad kolit*

Kolit förekom hos 1,2 % (62/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst av kolit var 4,5 månader (intervall 15 dagar till 36,4 månader). Mediandurationen var 1,4 månader (intervall 3 dagar till 50,2+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Kolit ledde till utsättande av atezolizumab hos 24 (0,5 %) av patienterna. Kolit krävde behandling med kortikosteroider hos 0,6 % (30/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierade endokrinopatier*

*Tyroideasjukdomar*

Hypotyreos förekom hos 8,5 % (427/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst av hypotyreos var 4,2 månader (intervall 0 dag till 38,5 månader). Hypotyreos förekom hos 17,4 % (86/495) av de patienter som behandlades adjuvant med atezolizumab monoterapi vid tidigt stadium av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 4,0 månader (intervall 22 dagar till 11,8 månader).

Hypertyreos förekom hos 2,4 % (121/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 2,7 månader (intervall 0 dagar till 24,3 månader). Hypertyreos förekom hos 6,5 % (32/495) av de patienter som behandlades adjuvant med atezolizumab monoterapi vid tidigt stadium av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 2,8 månader (intervall 1 dag till 9,9 månader).

*Binjurebarksinsufficiens*

Binjurebarksinsufficiens förekom hos 0,5 % (25/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 6,2 månader (intervall 3 dagar till 21,4 månader). Binjurebarksinsufficiensen ledde till utsättande av atezolizumab hos 5 (0,1 %) patienter. Binjurebarksinsufficiensen krävde behandling med kortikosteroider hos 0,4 % (20/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Hypofysit*

Hypofysit förekom hos 0,2 % (9/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5,3 månader (intervall 21 dagar till 13,7 månader). För sex (0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider och behandling med atezolizumab avbröts hos 1 (< 0,1 %) patient.

Hypofysit förekom hos 1,4 % (15/1093) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med paklitaxel följt av atezolizumab, täta doser med doxorubicin eller epirubicin och cyklofosfamid. Mediantiden till uppkomst var 3,8 månader (intervall: 2,4 till 10,7 månader). För elva patienter (1,0 %) krävdes behandling med kortikosteroider. Behandling med atezolizumab avbröts hos 7 (0,6 %) patienter.

Hypofysit förekom hos 0,8 % (3/393) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin. Mediantiden till uppkomst var 7,7 månader (intervall 5,0 till 8,8 månader). För två patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

Hypofysit förekom hos 0,4 % (2/473) av de patienter som behandlades med atezolizumab tillsammans med nab- paklitaxel och karboplatin. Mediantiden till uppkomst var 5,2 månader (intervall 5,1 till 5,3 månader). För båda patienterna krävdes behandling med kortikosteroider.

*Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus förekom hos 0,6 % (30/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5,5 månader (intervall 3 dagar till 29,0 månader). Diabetes mellitus ledde till utsättande av atezolizumab hos < 0,1 % (3/5039) patienter. För fyra (<0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

Diabetes mellitus förekom hos 2,0 % (10/493) av de HCC-patienter som behandlades med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Mediantiden till uppkomst var 4,4 månader (intervall 1,2 månader till 8,3 månader). Inga händelser av diabetes mellitus ledde till att atezolizumab avbröts.

*Immunmedierad meningoencefalit*

Meningoencefalit inträffade hos 0,4 % (22/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 15 dagar (intervall 0 dagar till 12,5 månader). Mediandurationen var 24 dagar (intervall 6 dagar till 14,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde).

Meningoencefalit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (12/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab och åtta patienter (0,2 %) avbröt behandlingen med atezolizumab.

*Immunmedierade neuropatier*

*Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati*

Guillain-Barrés syndrom och demyeliniserande polyneuropati inträffade hos 0,1 % (6/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 4,1 månader (intervall 18 dagar till 8,1 månader). Mediandurationen var 8,0 månader (intervall 18 dagar till 24,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Guillain-Barrés syndrom ledde till utsättande av atezolizumab hos 1 (< 0,1 %) av patienterna. Guillain-Barrés syndrom krävde behandling med kortikosteroider hos < 0,1 % (3/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad facialispares*

Facialispares inträffade hos < 0,1 % (1/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Tid till uppkomst var 29 dagar. Durationen var 1,1 månader. Händelsen krävde inte behandling med kortikosteroider och händelsen ledde inte till att behandlingen med atezolizumab avbröts.

*Immunmedierad myelit*

Myelit inträffade hos < 0,1 % (1/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Tid till uppkomst var 3 dagar. Händelsen krävde behandling med kortikosteroider men ledde inte till att behandlingen med atezolizumab avbröts.

*Myasteniskt syndrom*

Myastenia gravis inträffade hos < 0,1% (2/5039) av patienterna (inklusive 1 fall med dödlig utgång) som fick atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 2,6 månader (intervall 1,2 månader till 4 månader).

*Immunmedierad pankreatit*

Pankreatit, inklusive förhöjda nivåer av amylas eller lipas inträffade hos 0,8 % (40/5039) av de patienter som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 5 månader (intervall 0 dagar till 24,8 månader). Mediandurationen var 24 dagar (intervall 3 dagar till 40,4+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Pankreatit ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) patienter. Pankreatit som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (8/5039) av de patienter som behandlats med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierad myokardit*

Myokardit inträffade hos < 0,1 % (5/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 5 patienterna, drabbades en av fatal biverkning vid adjuvant behandling av NSCLC. Mediantiden till uppkomst var 374 månader (intervall 1,5 till 4,9 månader). Mediandurationen var 14 dagar (intervall 12 dagar till 2,8 månader). Myokardit ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0, 1 %) patienter. För tre (< 0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierad nefrit*

Nefrit inträffade hos 0,2 % (11/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab. Mediantiden till uppkomst var 5,1 månader (intervall 3 dagar till 17,5 månader). Nefrit ledde till utsättande av atezolizumab hos 5 (≤ 0,1 %) patienter. För fem (0,1 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierad myosit*

Myosit inträffade hos 0,6 % (32/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 3,5 månader (intervall 12 dagar till 11,5 månader). Mediandurationen var 3,2 månader (intervall 9 dagar till 51,1+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Myosit ledde till utsättande av atezolizumab hos 6 (0,1 %) patienter. För tio (0,2 %) patienter krävdes behandling med kortikosteroider.

*Immunmedierade svåra kutana biverkningar*

Svåra kutana biverkningar (SCARs) inträffade hos 0,6 % (30/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Av de 30 patienterna, drabbades en av en fatal biverkning. Mediantiden till uppkomst var 4,8 månader (intervall 3 dagar till 15,5 månader). Mediandurationen var 2,4 månader (intervall 1 dag till 37,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). SCARs ledde till utsättande av atezolizumab hos 3 (< 0,1 %) patienter. SCARs som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (9/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi.

*Immunmedierade sjukdomar i perikardiet*

Sjukdomar i perikardiet inträffade hos 1 % (49/5039) av patienterna som behandlades med atezolizumab monoterapi. Mediantiden till uppkomst var 1,4 månader (intervall 6 dagar till 17,5 månader). Mediandurationen var 2,5 månader (intervall 0 till 51,5+ månader; + betecknar ett censurerat värde). Sjukdomar i perikardiet ledde till utsättande av Tecentriq hos 3 (< 0,1 %) patienter. Sjukdomar i perikardiet som krävde behandling med kortikosteroider inträffade hos 0,2 % (7/5039) av patienterna.

*Klasseffekter av immuncheckpointhämmare*

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av atezolizumab för behandling av exokrin pankreasinsufficiens.

*Immunogenicitet*

Subkutan formulering

I IMscin001 var förekomsten av behandlingsorsakade anti-atezolizumab-antikroppar hos patienter behandlade med Tecentriq subkutant och Tecentriq intravenöst jämförbar (19,5 % [43/221] respektive 13,9 % [15/108]), efter en mediantid på 2,8 månaders behandling. Förekomsten av behandlingsorsakade anti-rHuPH20-antikroppar hos patienter som behandlats med Tecentriq subkutant var 5,4 % (12/224). Den kliniska relevansen av utvecklingen av anti-rHuPH20-antikroppar efter behandling med Tecentriq injektionsvätska, lösning är inte känd.

Intravenös formulering

I flera fas II och fas III-studier utvecklade 13,1 % till 54,1 % av patienterna behandlingsorsakade anti-läkemedelsantikroppar (ADAs). Patienter som utvecklade behandlingsorsakade ADAs tenderade att ha övergripande sämre hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline. Dessa obalanser i hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline kan grumla tolkningen av farmakokinetiska analyser samt effekt- och säkerhetsanalyser. Explorativa analyser justerade för obalanser i hälso- och sjukdomskarakteristika vid baseline utfördes för att bedöma påverkan av ADA på effekten. Dessa analyser uteslöt inte en möjlig förminskning av effektfördelarna hos patienter som utvecklade ADA jämfört med patienter som inte utvecklade ADA. Mediantiden till uppkomst av ADA varierade från 3 veckor till 5 veckor.

I poolade data för patienter behandlade med atezolizumab i monoterapi (n=3460) och vid kombinationsbehandling (n=2285), observerades följande biverkningsfrekvenser för den ADA-positiva populationen jämfört med den ADA-negativa populationen. Vid monoterapi var biverkningar av grad 3-4 46,2 % för ADA-positiva jämfört med 39,4 % för ADA-negativa, allvarliga biverkningar 39,6 % respektive 33,3 %, biverkningar som leder till att behandling avbryts 8,5 % respektive 7,8 %. Vid kombinationsbehandling var biverkningar av grad 3-4 63,9 % för ADA-positiva jämfört med 60,9 % för ADA-negativa, allvarliga biverkningar 43,9 % respektive 35,6 %, biverkningar som leder till att behandling avbryts 22,8 % respektive 18,4 %. Dock tillåter inte tillgängliga data att dra definitiva slutsatser om möjliga biverkningsmönster.

Pediatriska patienter

Säkerheten för atezolizumab hos barn och ungdomar har inte fastställts. Inga nya säkerhetssignaler observerades i en klinisk prövning med 69 pediatriska patienter (< 18 år) och säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

Äldre

Inga övergripande skillnader observerades mellan patienter < 65, 65-74 och 75-84 år som fick atezolizumab i monoterapi. Data för patienter ≥ 85 års ålder är allt för begränsade för att kunna dra några meningsfulla slutsatser om denna population.

I studien IMpower150 var åldersgruppen ≥ 65 förknippad med en ökad risk för att utveckla biverkningar hos patienter som fick atezolizumab i kombination med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel. I studierna IMpower150, IMpower133, IMpower110 och IMscin001 är data för patienter i åldern ≥ 75 för begränsade för att dra några slutsatser. I IPSOS-studien på första linjens patienter med NSCLC som inte är lämpliga för platinumbehandling, var det inga övergripande skillnader i säkerhetsprofilen för atezolizumab som monoterapi i första linjen mellan undergrupperna av patientålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Överdosering**

Det finns ingen information om överdosering av atezolizumab.

I händelse av överdosering måste patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare. ATC-kod: L01FF05.

Tecentriq injektionsvätska, lösning innehåller den aktiva substansen atezolizumab som ger den terapeutiska effekten av detta läkemedel och rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), ett enzym som används för att öka spridningen och absorptionen av samtidigt administrerade subkutana substanser.

Verkningsmekanism

Programmerad celldödligand-1 (PD-L1) kan uttryckas på tumörceller och/eller tumörinfiltrerande immunceller. PD-L1 kan bidra till hämningen av immunsvaret i tumörens mikromiljö. När PD-L1 binder till receptorerna PD-1 och B7.1 som finns på T-celler och antigenpresenterande celler, hämmas cytotoxisk T-cellsaktivitet, T-cellsproliferation och cytokinproduktion.

Atezolizumab är en Fc-modifierad, humaniserad immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikropp som binder direkt till PD-L1. Bindningen orsakar dubbelblockad av receptorerna PD-1 och B7.1 och motverkar PD‑L1/PD-1 medierad hämning av immunsvaret, samt reaktiverar immunsvaret mot tumören utan att inducera antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet. Atezolizumab inverkar inte på PD‑L2/PD‑1‑interaktionen och tillåter därmed PD‑L2/PD‑1‑medierade hämmande signaler att kvarstå.

Klinisk effekt och säkerhet

*Urotelialt karcinom*

*Intravenös formulering*

*IMvigor211 (GO29294): Randomiserad studie på patienter med lokalt avancerat eller metastaterat UC som tidigare behandlats med kemoterapi*

En fas III, öppen, multicenter,internationell, randomiserad studie (IMvigor211), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med kemoterapi (prövarens val av vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Studien exkluderade patienter med anamnes av autoimmuna sjukdomar, aktiva eller kortikosteroid-beroende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av ett systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Tumörbedömning utfördes var 9:e vecka under de första 54 veckorna och därefter var 12:e vecka. Tumörprover bedömdes prospektivt för PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera PD-L1-uttryckande subgrupper för analyserna som beskrivs nedan.

Totalt inkluderades 931 patienter. Patienterna randomiserades (1:1) för att behandlas med antingen atezolizumab eller kemoterapi. Randomisering stratifierades genom kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av PD-L1-uttryck på IC (< 5% jämfört med ≥ 5%), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3) och förekomst av levermetastaser eller inte. Prognostiska riskfaktorer inkluderade tid från tidigare kemoterapi på < 3 månader, ECOG-status av prestationsförmåga > 0 och hemoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab gavs i en fast dos på 1200 mg som en intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion av atezolizumab var tillåten. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning eller oacceptabel toxicitet. Vinflunin gavs i dosen 320 mg/m2 som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Paklitaxel gavs i dosen 175 mg/m2 som intravenös infusion under 3 timmar dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. Docetaxel gavs i dosen 75 mg/m2 som intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet. För samtliga behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,8 månader för atezolizumab-armen, 2,1 månader för vinflunine- och paclitaxelarmen och 1,6 månader för docetaxel-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 67 år (intervall 31 till 88) och 77,1 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (72, 1 %), 53,9 % av patienterna i kemoterapiarmen fick vinflunin, 71,4 % av patienterna hade minst en prognostisk riskfaktor och 28,8 % hade levermetastaser vid baseline. Baseline ECOG-status av prestationsförmåga var 0 (45,6 %) eller 1 (54,4 %). Urinblåsan var det primära tumörstället för 71,1 % av patienterna och 25,4 % av patienterna hade övre UC. Det var 24,2 % av patienterna som endast fick tidigare platinuminnehållande adjuvant eller neoadjuvant behandling med sjukdomsprogress inom 12 månader.

Det primära effektmåttet för IMvigor 211 är överlevnad (OS). Sekundära effektmått utvärderade av prövaren med Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 är objektiv svarsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), och responsduration (DOR). Jämförelser med avseende på OS mellan behandlingsarmen och kontrollarmen inom populationerna IC2/3, IC1/2/3, och ITT (Intention-to-treat, dvs. hela patientgruppen) testades med användning av en hierarkistisk fastsekvenserad procedur baserad på en stratifierad log-ranktest vid tvåsidig nivå av 5 % enligt följande: steg 1) IC2/3 population, steg 2) IC1/2/3 population: steg 3) hela patientgruppen. OS-resultat för steg 2 och 3 vardera kan formellt testas för statistisk signifikans endast om resultatet i föregående steg var statistiskt signifikant.

Medianöverlevnadens uppföljningstid är 17 månader. Primäranalysen av studie IMvigor 211 nådde inte sin primära endpoint av OS. Atezolizumab visade inte en statistisk signifikant förbättring i överlevnad jämfört med kemoterapi hos patienter med tidigare behandlat, lokalt avancerat eller metastaserat UC. Enligt den förspecificerade hierarkiska testordningen testades IC2/3-populationen först, med en OS hazard ratio (HR) på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21; median OS på 11,1 månader för atezolizumab jämfört med 10,6 månader för kemoterapi). Det stratifierade log-rank p-värdet var 0,41 och därför bedöms resultaten inte vara statistiskt signifikanta i denna population. Som en konsekvens kunde inga formella test av statistisk signifikans utföras för OS i IC1/2/3 eller för hela patientgruppen, och resultat av dessa analyser skulle bedömas som explorativa. Nyckelresultaten för hela patientgruppen sammanfattas i tabell 4. Kaplan-Meier-kurvan för OS i hela patientgruppen visas i figur 1.

En explorativ uppdaterad överlevnadsanalys utfördes med en uppföljning på medianduration för överlevnad på 34 månader i ITT-populationen. Median OS var 8,6 månader (95 % KI: 7,8, 9,6) i atezolizumab-armen och 8,0 månader (95 % KI: 7,2, 8,6) i kemoterapiarmen med en hazard ratio på 0,82 (95 % KI: 0,71, 0,94). I överensstämmelse med den trend som observerades vid primäranalys för andelen OS vid 12 månader, observerades numeriskt högre andel OS vid 24 månader och 30 månader för patienter i atezolizumab-armen jämfört med kemoterapiarmen i ITT-populationen. Procentandelen patienter som levde vid 24 månader (KM-estimat) var 12,7 % i kemoterapiarmen och 22,5 % i atezolizumab-armen; och vid 30 månader (KM-estimat) 9,8 % i kemoterapiarmen och 18,1 % i atezolizumab-armen.

**Tabell 4: Sammanfattning av effektanalys från IMvigor211**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | **Kemoterapi**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 324 (69,4 %) | 350 (75,4 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | 8,6 | 8,0 |
| 95 % KI | 7,8, 9,6 | 7,2, 8,6 |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,85 (0,73, 0,99) | |
| 12 månaders OS (%)\*\* | 39,2 % | 32,4 % |
| ***Sekundära och explorativa effektmått*** | | |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)*** | | |
| Antal händelser (%) | 407 (87,2 %) | 410 (88,4 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 2,1 | 4,0 |
| 95 % KI | 2,1, 2,2 | 3,4, 4,2 |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) | 1,10 (0,95, 1,26) | |
| ***Prövarbedömd ORR (RECIST v1.1)*** | N = 462 | N = 461 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 62 (13,4 %) | 62 (13,4 %) |
| 95 % KI | 10,45, 16,87 | 10,47, 16,91 |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 16 (3,5 %) | 16 (3,5 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 46 (10,0 %) | 46 (10,0 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 92 (19,9 %) | 162 (35,1 %) |
| ***Prövarbedömd DOR (RECIST v1.1)*** | N = 62 | n=62 |
| Median i månader\*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95 % KI | 13,0, 21,7 | 6,1, 10,3 |

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

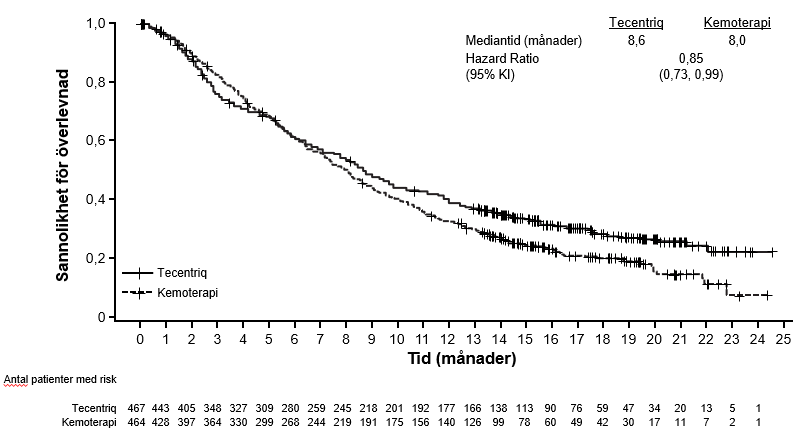
\* En analys av OS i hela patientgruppen utfördes baserat på stratifierad log-rank test och resulaten är endast för beskrivande ändamål (p = 0,0378); enligt förspecifierad analyshierarki, p-värdet för OS-analysen för hela patientgruppen kan inte anses statistiskt signifikant.

ǂ Stratifierad för kemoterapi (vinflunin jämfört med taxan), status av IC (<5 % jämfört med ≥5 %), antal prognostiska riskfaktorer (0 jämfört med 1-3), och levermetastaser (ja jämfört med nej).

\*\* Baserat på Kaplan-Meier estimat

\*\*\* Respons var pågående hos 63 % av patienterna med respons i atezolizumabarmen och hos 21% av patienterna med respons i kemoterapiarmen.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Enarmad studie på tidigare obehandlade patienter med urotelialt karcinom då cisplatin-behandling inte anses lämplig och hos patienter med urotelialt karcinom efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas II, multicenter, internationell enarmad klinisk studie med två kohorter, IMvigor210, utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC (urotelial blåscancer).

Studien inkluderade totalt 438 patienter och omfattade två patientkohorter. Kohort 1 inkluderade tidigare obehandlade patienter med lokalt avancerad eller metastaserad UC, som inte var kvalificerade eller lämpliga för cisplatinbaserad kemoterapi eller som hade sjukdomsprogress minst 12 månader efter behandling med ett platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim. Kohort 2 inkluderade patienter som hade fått minst en platinumbaserad kemoterapiregim för lokalt avancerad eller metastaserad UC eller som hade sjukdomsprogress inom 12 månaders behandling med en platinuminnehållande neoadjuvant eller adjuvant kemoterapiregim.

I kohort 1 behandlades 119 patienter med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills sjukdomsprogress. Medianåldern var 73 år. De flesta patienterna var män (81 %), och majoriteten av patienterna var vita (91 %).

Kohort 1 inkluderade 45 patienter (38 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 0, 50 patienter (42 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 1 och 24 patienter (20 %) med ECOG-värde för prestationsförmåga på 2, 35 patienter (29 %) med inga riskfaktorer enligt Bajorin (ECOG-värde för prestationsförmåga ≥ 2 och viscerala metastaser), 66 patienter (56 %) med en riskfaktor enligt Bajorin och 18 patienter (15 %) med två riskfaktorer enlig Bajorin, 84 patienter (71 %) med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] < 60 ml/min), och 25 patienter (21 %) med levermetastaser.

Det primära effektmåttet för kohort 1 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) utvärderad av en oberoende granskningsfacilitet (independent review facility, IRF) med hjälp av RECIST v1.1.

Den primära analysen utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor. Medianvärdet för behandlingsdurationen var 15,0 veckor och medianvärdet för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad var 8,5 månader för hela patientgruppen. Det gick att påvisa kliniskt relevant ORR vilket utvärderades av en IRF med hjälp av RECIST v1.1. När den jämfördes med en pre-specificerad historisk kontrollresponsfrekvens på 10 % kunde statistisk signifikans dock inte uppnås för det primära effektmåttet. De bekräftade ORR som utvärderats av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 var 21,9 % (95 % KI: 9,3, 40,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9, 29,0) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 19,3 % (95 % KI: 12,7, 27,6) i hela patientgruppen. Medianvärdet för responsdurationen (DOR) uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen. Data gällande överlevnad (overall survival, OS) var inte mogna och andelen patienter med händelse var cirka 40 %. Medianvärdet för OS i alla subgrupper (PD-L1-uttryck ≥ 5 % and  ≥ 1 %) och i hela patientgruppen var 10,6 månader.

En uppdaterad analys utfördes med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 17,2 månader för kohort 1 och är sammanfattad i tabell 5. Medianvärdet för DOR uppnåddes inte i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen.

**Tabell 5: Sammanfattning av uppdaterad effektanalys (IMvigor210 kohort 1)**

| **Effektmått** | **PD-L1- uttryck på ≥ 5 % i IC** | **PD-L1- uttryck på ≥ 1 % i IC** | **Hela patientgruppen** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 9 (28,1 %) | 19 (23,8 %) | 27 (22,7 %) |
| 95 % KI | 13,8, 46,8 | 15,0, 34,6 | 15,5, 31,3 |
| Andel patienter med komplett respons (%)  95 % KI | 4 (12,5 %)  (3,5, 29,0) | 8 (10,0 %)  (4,4, 18,8) | 11 (9,2 %)  (4,7, 15,9) |
| Andel patienter med partiell respons (%)  95 % KI | 5 (15,6 %)  (5,3, 32,8) | 11 (13,8 %)  (7,1, 23,3) | 16 (13,4 %)  (7,9, 20,9) |
| ***DOR (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Patienter med händelse (%) | 3 (33,3 %) | 5 (26,3 %) | 8 (29,6 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | NE (11,1, NE) | NE (NE) | NE (14,1, NE) |
| ***PFS (utvärderad av IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Patienter med händelse (%) | 24 (75,0 %) | 59 (73,8 %) | 88 (73,9 %) |
| Median (månader) (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 |
| Patienter med händelse (%) | 18 (56,3 %) | 42 (52,5 %) | 59 (49,6 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | 12,3 (6,0, NE) | 14,1 (9,2, NE) | 15,9 (10,4, NE) |
| Andel överlevande vid 1 år (%) | 52,4 % | 54,8 % | 57,2 % |

KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); IC = tumörinfiltrerande immunceller; IRF = oberoende granskningsenhet (independent review facility); NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Vid tiden för den finala analysen av kohort 1 hade patienterna en uppföljningstid på 96,4 månader i median med avseende på överlevnad. Median OS var 12,3 månader (95 % KI: 6,0, 49,8) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 % (patienter som ingår i den terapeutiska indikationen).

I kohort 2 var det sammansatta effektmåttet bekräftad ORR utvärderad av en IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt ORR utvärderad av prövaren enligt Modified RECIST (mRECIST) kriterier. 310 patienter behandlades med atezolizumab 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört. Den primära analysen av kohort 2 utfördes när alla patienter hade följts upp i minst 24 veckor. Studien uppnådde de sammansatta effektmåtten i kohort 2 och visade statistiskt signifikanta ORR utvärderade av IRF med hjälp av RECIST v1.1 samt utvärderade av prövaren enligt mRECIST jämfört med en pre-specificerad historisk kontrollresponsfrekvens på 10 %.

En analys utfördes även med ett medianvärde för uppföljningsdurationen med avseende på överlevnad på 21,1 månader för kohort 2. Bekräftade ORR med IRF RECIST v1.1 var 28,0 % (95 % KI: 19,5, 37,9) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 19,3 % (95 % KI: 14,2, 25,4) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 15,8 % (95 % KI: 11,9, 20,4) i hela patientgruppen. Bekräftade ORR utvärderad av prövaren enligt mRECIST var 29,0 % (95 % KI; 20,4, 38,9) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 23.7 % (95 % KI: 18.1, 30.1) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1%, och 19,7 % (95 % KI: 15,4, 24,6) i hela patientgruppen. Värdet för komplett respons med IRF RECIST v1.1 för hela patientgruppen var 6,1 % (95 % KI: 3,7, 9,4). För kohort 2 uppnåddes inte medianvärdet för DOR i någon subgrupp som uttryckte PD-L1 eller i hela patientgruppen, men uppnåddes hos patienter med PD-L1-uttryck < 1 % (13,3 månader; 95 % KI 4,2, NE). Andelen OS vid 12 månader var 37 % för hela patientgruppen.

Vid tiden för den finala analysen av kohort 2 hade patienterna en uppföljningstid på 46,2 månader i median med avseende på överlevnad. Median OS var 11,9 månader (95 % KI: 9,0, 22,8) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, 9,0 månader (95 % KI: 7,1, 11,1) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, och 7,9 månader (95 % KI: 6,7, 9,3) för hela patientgruppen.

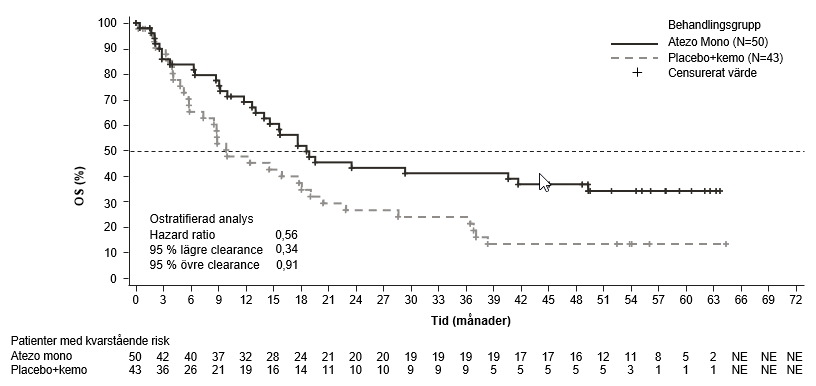
*IMvigor130 (WO30070): Fas III-studie med atezolizumab monoterapi och i kombination med platinumbaserad kemoterapi hos patienter med obehandlat lokalt avancerat eller metastaserat urotelialt karcinom*

En fas III multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, delvis blind studie (endast arm A och C), IMvigor130, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab + platinumbaserad kombinationskemoterapi (dvs. antingen cisplatin eller karboplatin med gemcitabin), arm A eller atezolizumab monoterapi (arm B, öppen arm) jämfört med placebo + platinumbaserad kombinationskemoterapi (arm C) på patienter med lokalt avancerat eller metastaserat urotelialt karcinom som inte tidigare fått systemisk behandling för metastaserad sjukdom. Det sammansatta effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av prövaren i arm A jämfört med arm C och överlevnad (OS) i arm A jämfört med arm C och därefter arm B jämfört med arm C, analyserat på ett hierarkiskt sätt. Överlevnad var inte statistiskt signifikant för jämförelse av arm A med Arm C, och därmed kunde ingen ytterligare formell testning utföras enligt den fördefinierade hierarkiska testordningen.

Baserat på rekommendation från en oberoende datamonitoreringskommitté (iDMC) efter en tidig granskning av överlevnadsdata, har inklusionen av patienter i behandlingsgruppen med atezolizumab monoterapi med tumörer som hade ett lågt PD-L1-uttryck (lägre än 5 % av immunceller som färgar positivt för PD-L1 med immunhistokemi med VENTANA PD-L1 [SP142] test) stoppats efter att minskad överlevnad observerats i denna subgrupp vid en oplanerad tidig analys. Detta inträffande dock efter att majoriteten av patienterna redan inkluderats.

Av 719 patienter som inkluderades i behandlingsgrupperna med atezolizumab som monoterapi (n=360) och enbart kemoterapi (n=359), var 50 respektive 43 patienter olämpliga för cisplatin enligt Galsky-kriterier och hade tumörer med högt PD-L1-uttryck (≥ 5 % av av immunceller som färgar positivt för PD-L1 med immunhistokemi utvärderat med VENTANA PD-L1 [SP142] test). I en explorativ analys i denna subgrupp av patienter var ostratifierad HR för OS 0,56 (95 % KI: 0,34, 0,91). Median OS var 18,6 månader (95 % KI: 14,0, 49,4) i armen med atezolizumab monoterapi jämfört med 10,0 månader (95 % KI: 7,4, 18,1) i armen med enbart kemoterapi (se figur 2).

**Figur 2 Kaplan-Meier-kurva för överlevnad hos patienter som inte anses lämpliga för behandling med cisplatin vars tumörer har ett högt PD-L1-uttryck (arm B jämfört med arm C)**



*Icke-småcellig lungcancer*

*Adjuvant behandling av tidigt stadium av NSCLC*

*Intravenös formulering*

*IMpower010 (GO29527): Randomiserad fas III-studie hos patienter med resekterad NSCLC efter cisplatin-basead kemoterapi*

En öppen fas III multicenter, randomiserad studie, GO29527 (IMpower010), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab vid adjuvant behandling av patienter med stadie IB (tumörer  ≥  4  cm) – IIIA NSCLC (enligt Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer staging system, 7:e upplagan).

Följande urvalskriterier definierar patienter med hög risk för återfall som är inkluderade i den terapeutiska indikationen och reflekterar patientpopulationen med stadium II – IIIA enligt den 7:e upplagan av graderingssystemet för olika stadium.

Tumörstorlek ≥ 5 cm; eller tumörer av alla storlekar tillsammans med antingen N1- eller N2-status; eller tumörer som växer in i torakala strukturer (direkt invaderar den parietala pleuran, bröstkorgsvägg, diafragma, diafragmanerven, mediastinal pleura, parietala perikardiet, mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, tillbakalöpande laryngealnerv, esofagus, kota, carina); eller tumörer som involverar huvudbronker < 2 cm distalt till carina men utan involvering av carina; eller tumörer som är associerade med atelektas eller obstruktiv pneumonit i hela lungan; eller tumörer med separat(a) nod(er) i samma lob eller annan ipsilateral lob än den primära.

Studien inkluderade inte patienter som hade N2-status med tumörer som växer in i mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, tillbakalöpande laryngealnerv, esofagus, kota, carina eller med separat(a) tumörer nod(er) i en annan ipsilateral lob.

Totalt 1280 inkluderade patienter hade komplett tumörresektion och var kvalificerade att få upp till 4 cykler av cisplatin-baserad kemoterapi. De cisplatin-baserade kemoterapiregimerna är beskrivna i tabell 6.

**Tabell 6: Adjuvanta kemoterapiregimer (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvant cisplatin-baserad kemoterapi:**  cisplatin 75 mg/m2 intravenöst dag 1 i varje 21-dagarscykel med en av följande behandlingsregimer | vinorelbin 30 mg/m2 intravenöst, dag 1 och 8 |
| docetaxel 75 mg/m2 intravenöst, dag 1 |
| gemcitabin 1250 mg/m2 intravenöst, dag 1 och 8 |
| pemetrexed 500 mg/m2 intravenöst, dag 1 (icke skivepitel) |

Efter avslutad cisplatin-baserad kemoterapi (upp till fyra cykler), randomiserades totalt 1005 patienter i förhållandet 1:1 att få atezolizumab (behandlingsarm A) eller bästa understödjande behandling (behandlingsarm B). Atezolizumab gavs i en fast dos av 1200 mg som en intravenös infusion var 3:e vecka i 16 cykler såvida det inte uppstod sjukdomsrecidiv eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, sjukdomsstadium, histologi och PD-L1-uttryck.

Patienter exkluderades om de hade en anamnes av autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före randomisering, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering. Utvärdering av tumören utfördes vid baseline av randomiseringsfasen och var 4:e månad under det första året efter cykel 1, dag 1 och sedan var 6:e månad till år fem och därefter varje år.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline i ITT-populationen var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 62 år (intervall: 26 till 84) och 67 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (73 %) och 24 % var asiater. De flesta var eller hade varit rökare (78 %) och prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (55 %) eller 1 (44 %). Totalt sett hade 12 % av patienterna stadium IB, 47 % hade stadium II och 41 % hade stadium IIIA sjukdom. Procentandelen av patienterna som hade tumörer med PD-L1-uttryck ≥ 1 % och ≥ 50 % på tumörceller (TC) baserat på VENTANA PD-L1 (SP263) test var 55 % respektive 26 %.

Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS) utvärderat av prövaren. DFS definierades som tiden från datum för randomisering till datumet för inträffandet av något av följande: första dokumentation av recividerande sjukdom, ny primär NSCLC eller dödsfall oavsett orsak, beroende på vad som först inträffade. Det primära effektmåttet var att utvärdera DFS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 1 % TC stadium II – IIIA. Huvudsakliga sekundära effektmått var att utvärdera DFS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA och överlevnad (OS) i ITT-populationen.

Vid tiden för interimsanalysen för DFS mötte studien sitt primära effektmått. I analysen av patienter med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemang (n = 209), observerades en förbättring av DFS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med bästa understödjande behandling. Resultaten var överensstämmande vid tiden för den finala analysen av DFS med en median uppföljningstid på 65 månader.

De viktigaste effektresultaten för DFS och OS i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50  % TC stadium II – IIIA, utan EGFR-mutationer och ALK- rearrangemang, är sammanställd i tabell 7. Kaplan-Meier-kurvan för DFS överlevnad visas i figur 3.

**Tabell 7: Sammanfattning av effekt i patientpopulationen med PD-L1-uttryck ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemang (IMpower010)**

| **Primära effektmått** | **Arm A**  (Atezolizumab) | **Arm B**  (Bästa understödjande behandling) | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***DFS utväderad av prövaren*** | n = 106 | n = 103 | |
| Antal händelser (%) | 34 (32,1 %) | 55 (53,4 %) | |
| Medianvärdet för DFS-duration (månader) | NE | 42,9 | |
| 95 % KI | (NE) | (32,0, NE) | |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) | 0,52 (0,33, 0,80) | | |
| ***OS\**** | n = 106 | | n = 103 |
| Antal händelser (%) | 22 (20,8 %) | | 41 (39,8 %) |
| Median OS (månader) | NE | | 87,1 |
| 95 % KI | (NE) | | (72,0, NE) |
| Stratifieradǂ hazard ration (95 % KI) | 0,47 (0,28, 0,80) | | |

DFS = Sjukdomsfri överlevnad (Disease-free survival); KI = konfidensintervall; NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable)

\* Uppdaterad DFS och OS-analys vid klinisk brytpunkt 26 januari 2024

ǂ Stratifierad för stadium, kön och histologi.

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva för sjukdomsfri överlevnad i patientpopulationen med PD-L1-uttryck ≥ 50  % TC stadium  II  –  IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemang (IMpower010)**

A graph of a patient's survival

Description automatically generated

Den observerade förbättringen av DFS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med bästa understödjande behandling visades konsekvent över majoriteten av de förspecificerade undergrupperna i patientpopulationen med PD-L1 ≥ 50 % TC stadium II – IIIA utan EGFR-mutationer eller ALK- rearrangemanginklusive både patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp (ostratifierad HR av 0,40, 95 % KI: 0,23, 0,70; median DFS NE jämfört med 36,8 månader) och patienter med NSCLC av skivepiteltyp (ostratifierad HR av 0,67, 95 % KI: 0,34, 1,32 median DFS kan inte beräknas).

*Första linjens behandling av avancerad NSCLC*

*Intravenös formulering*

*IMpower150 (GO29436): Randomiserad fas III-studie hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med paklitaxel och karboplatin med eller utan bevacizumab*

En fas III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, IMpower150, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin, med eller utan bevacizumab, hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp.

Patienter exkluderades från studien om de hade anamnes på autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering, aktiva eller obehandlade CNS-metastaser, tydlig tumörinfiltration in i de stora kärlen i torax eller tydlig kavitation av lungskador, vilket sågs på avbildning, Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1 och var 9:e vecka därefter. Tumörvävnaden utvärderades för PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera de PD-L1-uttryckande subgrupperna för analysen som beskrivs nedan.

Totalt inkluderades 1202 patienter och randomiserades (1:1:1) till att få en av de behandlingsregimer som beskrivs i tabell 8. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC.

**Tabell 8: Intravenösa behandlingsregimer (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktion**  **(Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhåll**  **(21-dagarscykler)** |
| A | atezolizumaba (1200 mg) + paklitaxel  (200 mg/m2) b,c + karboplatinc (AUC 6) | atezolizumaba (1200 mg) |
| B | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd  (15 mg/kg kroppsvikt) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c +  karboplatinc (AUC 6) | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) |
| C | bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) + paklitaxel  (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | bevacizumabd (15 mg/kg kroppsvikt) |

a Atezolizumab administreras fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

b Startdosen av paklitaxel till patienter med asiatiskt ursprung var 175 mg/m2 på grund av den generellt högre förekomsten av hematologisk toxicitet hos patienter från asiatiska länder jämför med de från icke-asiatiska länder.

c Paklitaxel och karboplatin administreras tills 4 eller 6 cykler har genomförts eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffar först

d Bevacizumab administreras tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 63 år (intervall: 31 till 90) och 60 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (82 %). Ungefär 10 % av patienterna hade kända EGFR-mutationer, 4 % hade kända ALK-rearrangemang, 14 % hade levermetastaser vid baseline och de flesta patienter var eller hade varit rökare (80 %). Prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (43 %) eller 1 (57 %). 51 % av patienternas tumörer hade ett PD-L1-uttyck på ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC och 49 % av patienternas tumörer hade ett PD-L1-uttryck på < 1 % TC och < 1 % IC.

Vid tiden för den finala analysen av PFS hade patienterna en medianuppföljningstid av 15,3 månader. ITT-populationen, inklusive patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang som skulle ha haft tidigare behandling med tyrosinkinashämmare, demonstrerade en kliniskt meningsfull förbättring av PFS i arm B jämfört med arm C (HR av 0,61, 95 % KI: 0,52, 0,72; median PFS var 8,3 jämfört med 6,8 månader).

Vid tiden för interimsanalysen av överlevnad (OS) hade patienterna en medianuppföljningstid av 19,7 månader. De viktigaste reultaten från denna analys såväl som från den uppdaterade PFS-analysen i ITT-populationen sammanfattas i tabell 9 och 10. Kaplan-Meier-kurvan för OS i ITT-populationen visas i figur 4. Figur 5 sammanfattar resultaten för OS i ITT- och PD-L1-subgrupperna. Uppdaterade PFS-resultat presenteras också i figur 6 och 7.

**Tabell 9: Sammanfattning av uppdaterad effekt i ITT-populationen (IMpower150)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Effektmått** | **Arm A**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm B**  **(atezolizumab+ bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm C**  **(bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| **Sekundära effektmått#** | | | |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v.1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Antal händelser (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) | 355 (88,8 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95 % KI | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) | (6,0, 7,0) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI) | 0,91 (0,78, 1,06) | 0,59 (0,50, 0,69) | --- |
| p-värde1,2 | 0,2194 | < 0,0001 |  |
| 12-månaders PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Interimsanalys av OS\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Antal dödsfall (%) | 206 (51,2 %) | 192 (48,0 %) | 230 (57,5 %) |
| Medianvärdet för tid till händelser (månader) | 19,5 | 19,8 | 14,9 |
| 95 % KI | (16,3, 21,3) | (17,4, 24,2) | (13,4, 17,1) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI) | 0,85 (0,71, 1,03) | 0,76 (0,63, 0,93) | --- |
| p-värde1,2 | 0,0983 | 0,006 |  |
| 6-månaders OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12-månaders OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Prövarbedömd bästa totalt svar3\* (RECIST v.1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 163 (40,6 %) | 224 (56,4 %) | 158 (40,2 %) |
| 95 % KI | (35,8, 45,6) | (51,4, 61,4) | (35,3, 45,2) |
| Andel med komplett respons (%) | 8 (2,0 %) | 11 (2,8 %) | 3 (0,8 %) |
| Antal med partiellt respons (%) | 155 (38,7 %) | 213 (53,7 %) | 155 (39,4 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Median i månader | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95 % KI | (7,1, 11,8) | (8,9, 15,7) | (5,5, 6,9) |

# Primära effektmått var PFS och OS och de analyserades i ITT-populationen vildtyp (WT), dvs. exklusive patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang.

1 Baserat på stratifierad log-rank test

2 För informerande syften; i ITT-populationen var jämförelser mellan arm B och arm C såväl som mellan arm A och arm C ännu inte formellt testade enligt den fördefinierade analyshierarkin

3 Bästa totalt svar för komplett och partiellt svar

‡ Stratifierat för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC

^ Arm C är jämförelsegruppen för samtliga hazard ratios

\* Uppdaterad PFS-analys och interimsanalys av OS vid klinisk brytpunkt 22 januari 2018

PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1, KI = konfidensintervall; DOR= responsduration (duration of response); OS = överlevnad (overall survival)

**Tabell 10: Sammanfattning av uppdaterad effekt i arm A jämfört med arm B i ITT-populationen (IMpower150)**

| **Primära effektmått** | **Arm A**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **Arm B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v.1.1\**** | n = 402 | n = 400 |
| Antal händelser (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 6,7 | 8,4 |
| 95 % KI | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) |
| Stratifierad hazard ratio‡^(95 % KI)  p-värde1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Interimsanalys av OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Antal dödsfall (%)  Mediantid till händelse (månader)  95 % KI | 206 (51,2 %)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0 %)  19,8  (17,4, 24,2) |
| Stratifierad hazard ratio‡^ (95 % KI)  p-värde1,2 | 0,90 (0,74, 1,10)  0,3000 | |

1Baserat på stratifierad log-rank test

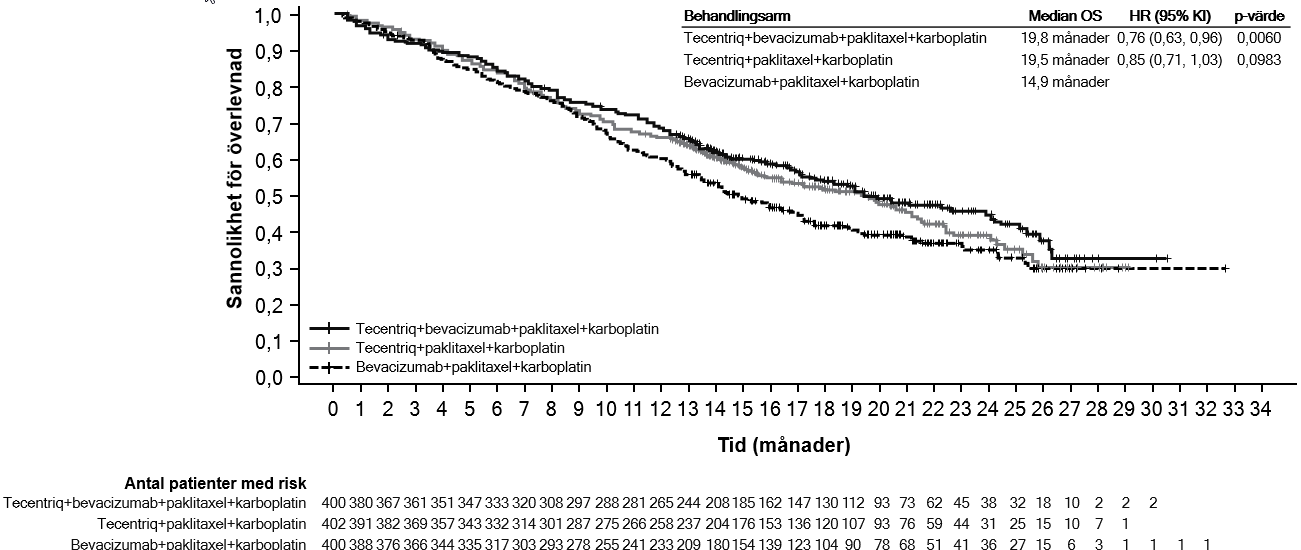
2För informerande syften; i ITT-populationen var jämförelser mellan arm A och arm B inte inkluderade i den fördefinierade analyshierarkin

‡ Stratifierad för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC

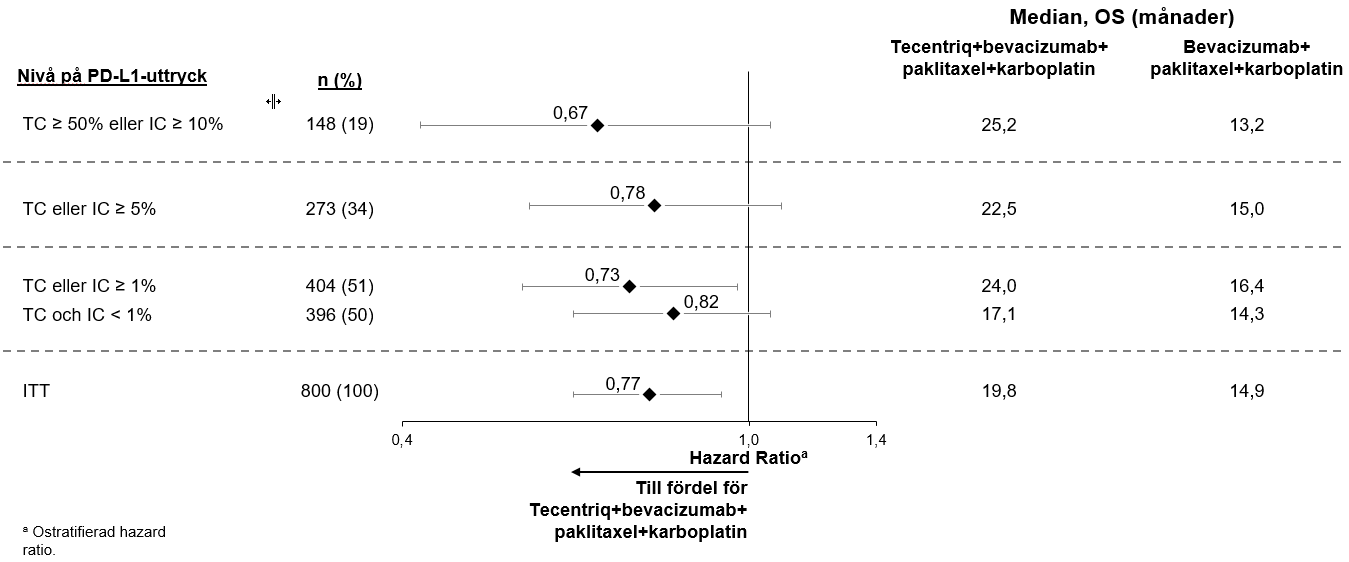
\* Uppdaterad PFS-analys och interimsanalys av OS vid klinisk brytpunkt 22 januari 2018

^ Arm A är jämförelsegruppen för samtliga hazard ratios

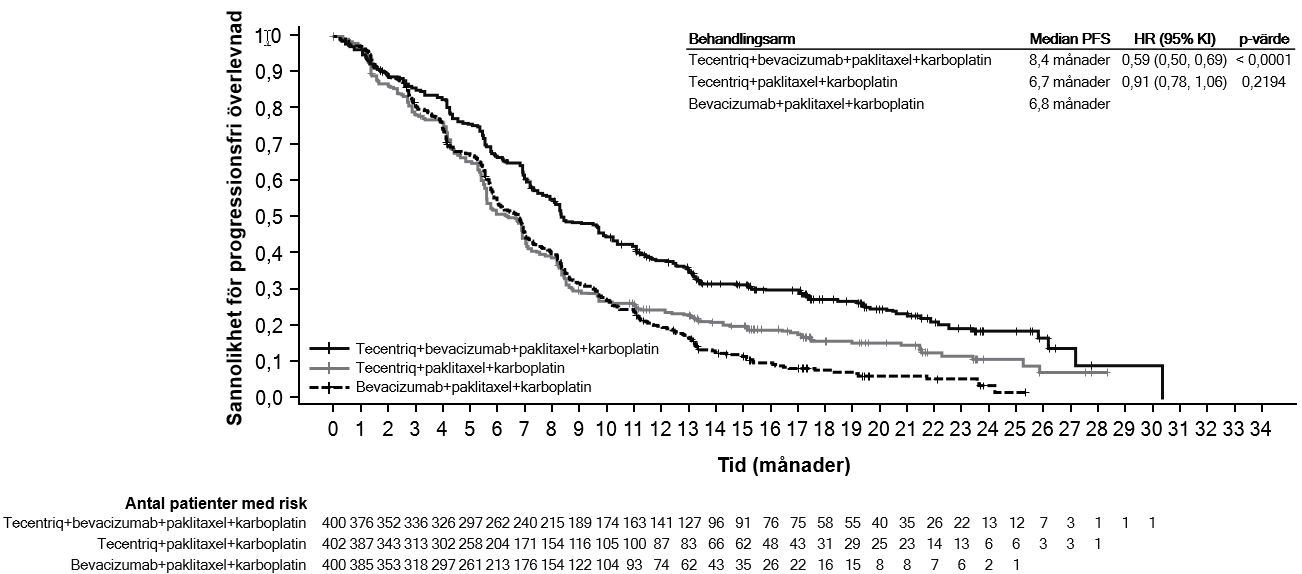
**Figur 4:** **Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) i ITT-populationen (IMpower150)**



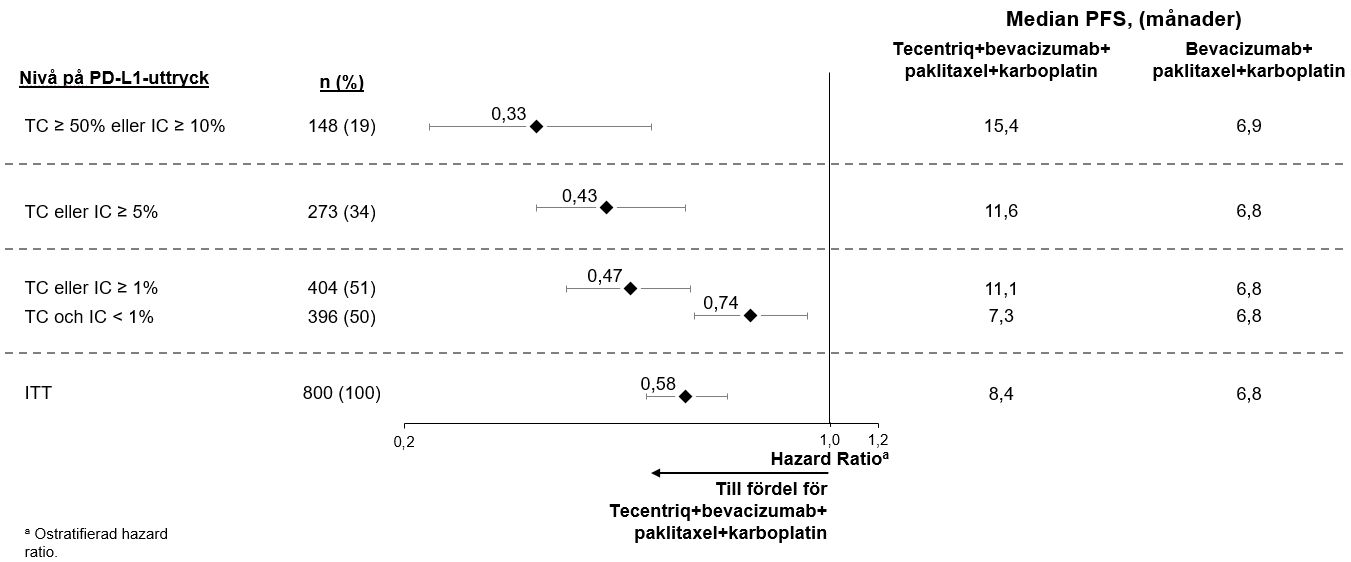
**Figur 5: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD-L1-uttryck i ITT-populationen, arm B jämfört med arm C (IMpower150)**



**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) i ITT-populationen (IMpower150)**



**Figur 7: Forest-diagram för progressionsfri överlevnad (PFS) för olika PD-L1-uttryck i ITT-populationen, arm B jämfört med arm C (IMpower150)**



I arm B jämfört med arm C visade fördefinierade subgruppsanalyser från interimsanalysen av OS en OS-förbättring för patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (hazard ratio [HR] på 0,54, 95 % KI: 0,29, 1,03; median OS inte uppnådd jämfört med 17,5 månader) och levermetastaser (HR på 0,52, 95 % KI: 0,33, 0,82; median OS 13,3 jämfört med 9,4 månader). PFS-förbättring visades också hos patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (HR på 0,55, 95 % KI: 0,35, 0,87; median PFS 10,0 jämfört med 6,1 månader) och levermetastaser (HR på 0,41, 95 % KI: 0,26, 0,62; median PFS 8,2 jämfört med 5,4 månader). OS-resultaten var jämförbara för subgrupperna med patienter i åldern < 65 respektive ≥ 65. Data för patienter i åldern ≥ 75 är för begränsade för att dra några slutsatser om denna population. Formell statistisk testning var inte planerad för alla subgruppsanalyser.

*IMpower130 (GO29537): Randomiserad fas III-studie hos patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som inte tidigare fått behandling med kemoterapi*

En fas III, öppen, randomiserad studie, GO29537 (IMpower130), utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin, hos patienter med metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte tidigare fått behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang ska tidigare ha behandlats med tyrosinkinashämmare.

Patienterna stadieindelades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition. Patienter exkluderades från studien om de hade anamnes på autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vacccin inom 28 dagar före randomisering, administrering av immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 2 veckor före randomisering, och aktiva eller obehandlade CNS-metastaser. Patienter som tidigare behandlats med CD137-agonister eller immuncheckpointblockerande behandlingar (anti-PD-1 och anti-PD-L1 terapeutiska antikroppar) var inte kvalificerade. Däremot kunde patienter som tidigare fått anti-CTLA-4-behandling inkluderas, så länge de fått den sista dosen minst 6 veckor före randomisering, och inte tidigare haft allvarliga immunmedierade biverkningar från anti-CTLA-4 (NCI CTCAE grad 3 och 4). Tumörbedömningar utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, och därefter var 9:e vecka. Tumörprov utvärderades för PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC) och resultaten användes för att definiera subgrupperna för PD-L1-uttryck till analyserna som beskrivs nedan.

Patienter, inklusive de med EGFR-mutationer och ALK-rearrangemang, inkluderades och var randomiserade i en 2:1-kvot för att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i tabell 11. Randomisering stratifierades för kön, förekomst av levermetastaser och PD-L1-uttryck på TC och IC. Patienter som fick behandlingsregim B hade möjlighet att gå över och få atezolizumab som monoterapi efter sjukdomsprogression.

**Tabell 11: Intravenösa behandlingsregimer (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktionsbehandling (Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhållsbehandling (21-dagarscykler)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab‑paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Bästa understödjande behandling eller pemetrexed |

a Atezolizumab administreras fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

b Nab‑paklitaxel administreras på dag 1, 8 och 15 i varje cykel

c Nab‑paklitaxel och karboplatin administreras tills 4‑6 cykler har genomförts eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffar först

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika för studiepopulationen definierade som ITT-WT-population (n=679) vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64 år (intervall 18 till 86 år). Majoriteten av patienterna var män (59 %), vita (90 %). 14,7 procent av patienterna hade levermetastaser vid baseline, och de flesta patienterna var rökare eller före detta rökare (90 %). Majoriteten av patienterna hade ECOG performance status vid baseline på 1 (59 %) och PD-L1-uttryck < 1 % (ungefär 52 %). Av 107 patienter i arm B som hade svarsstatus SD, PR eller CR efter induktionsbehandling var det 40 patienter som övergick till underhållsbehandling med pemetrexed.

Primäranalysen utfördes för alla patienter, förutom de med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang, definierade som ITT-WT-population (n=679). Patienterna hade en uppföljningstid för medianöverlevnad på 18,6 månader och visade förbättrad OS och PFS med atezolizumab, nab‑paklitaxel och karboplatin jämfört med kontrollgruppen. De viktigaste resultaten sammanfattas i tabell 12 och Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS presenteras i figur 8 respektive 10. De explorativa resultaten för OS och PFS för olika PD-L1-uttryck sammanfattas i figur 9 respektive 11. Patienter med levermetastaser visade inte förbättrad PFS eller OS med atezolizumab, nab-paklitaxel och karboplatin, jämfört med nab-paklitaxel och karboplatin (HR på 0,93, 95 % KI: 0,59, 1,47 för PFS respektive HR på 1,04, 95 % KI: 0,63, 1,72 för OS).

59 % av patienterna i behandlingsarmen med nab-paklitaxel och karboplatin fick någon cancerimmunterapi efter sjukdomsprogression, vilken inkluderar atezolizumab som crossover-behandling (41 % av samtliga patienter), jämfört med 7,3 % av patienterna i behandlingsarmen med atezolizumab, nab-paklitaxel och karboplatin.

I en explorativ analys med längre uppföljningstid (median: 24,1 månader) var median OS för båda armarna oförändrad i förhållande till den primära anlysen med HR = 0,82 (95 % KI: 0,67, 1,01).

**Tabell 12: Sammanfattning av effekt från IMpower130 i primäranalysen (ITT-WT-populationen)**

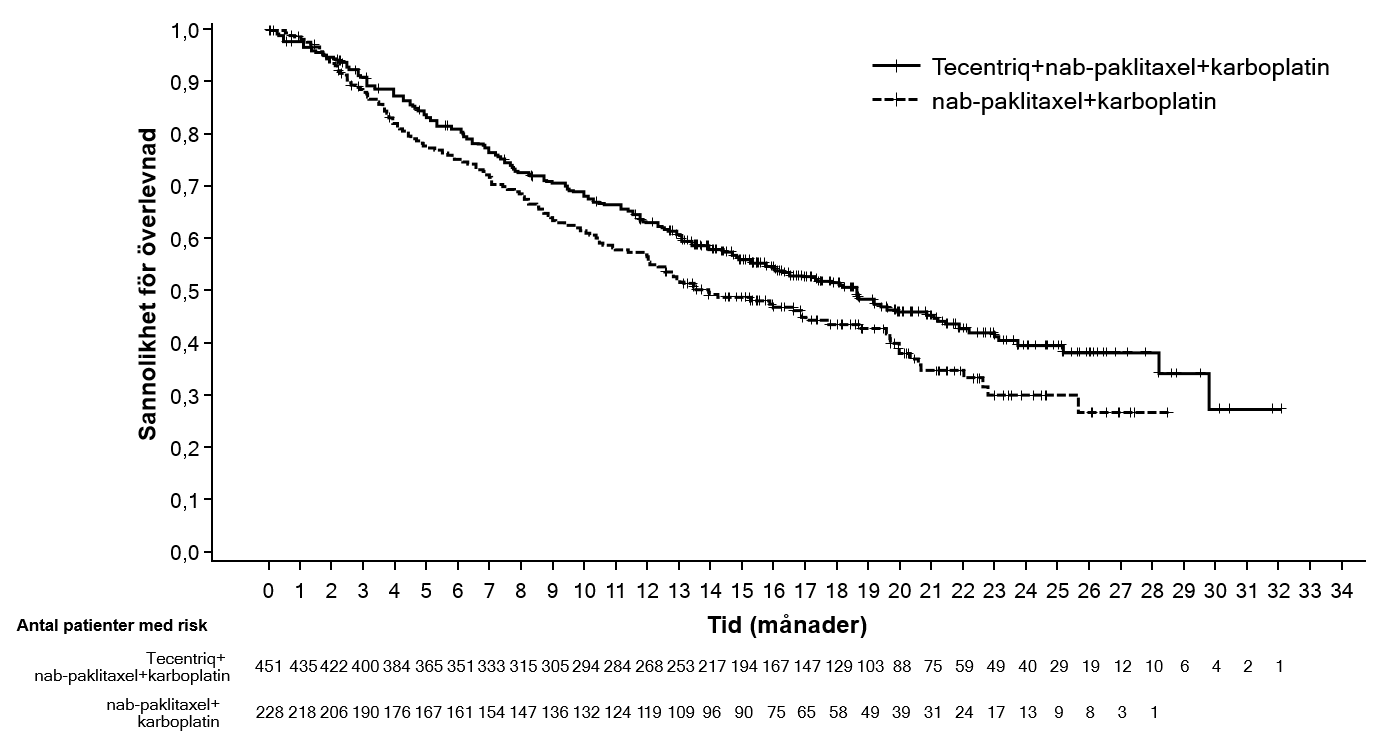
| **Effektmått** | **Arm A**  **Atezolizumab + nab‑paklitaxel + karboplatin** | **Arm B**  **Nab‑paklitaxel + karboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Sammansatta effektmått** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Antal dödsfall (%) | 226 (50,1 %) | 131 (57,5 %) |
| Mediantid till händelse (månader) | 18,6 | 13,9 |
| 95 % KI | (16,0, 21,2) | (12,0, 18,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,79 (0,64, 0,98) | |
| p-värde | 0,033 | |
| 12-månaders OS (%) | 63 | 56 |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Antal händelser (%) | 347 (76,9 %) | 198 (86,8 %) |
| Medianduration av PFS (månader) | 7,0 | 5,5 |
| 95 % KI | (6,2, 7,3) | (4,4, 5,9) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,64 (0,54, 0,77) | |
| p-värde | < 0.0001 | |
| 12-månaders PFS (%) | 29 % | 14 % |
| **Övriga effektmått** |  |  |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Antal patienter med bekräftad respons (%) | 220 (49,2 %) | 72 (31,9 %) |
| 95 % KI | (44,5, 54,0) | (25,8, 38,4) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 11 (2,5 %) | 3 (1,3 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 209 (46,8 %) | 69 (30,5 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Median i månader | 8,4 | 6,1 |
| 95 % KI | (6,9, 11,8) | (5,5, 7,9) |

‡ Stratifierad för kön och PD‑L1-uttryck på TC och IC

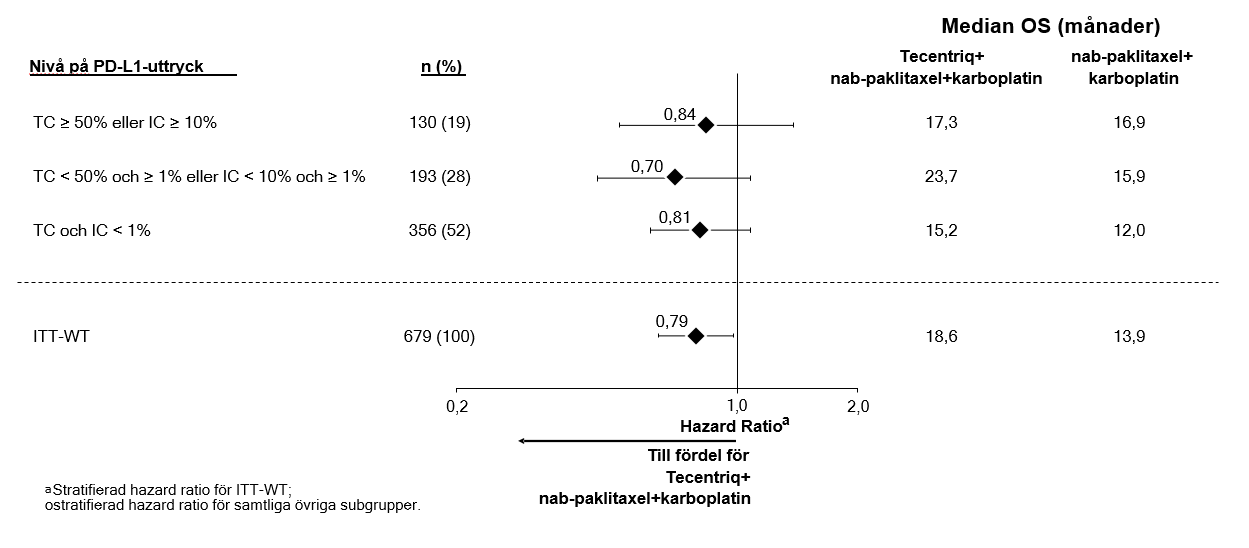
^ Konfirmerad ORR och DOR är explorativa effektmått

PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; KI=konfidensintervall (confidence interval); ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival)

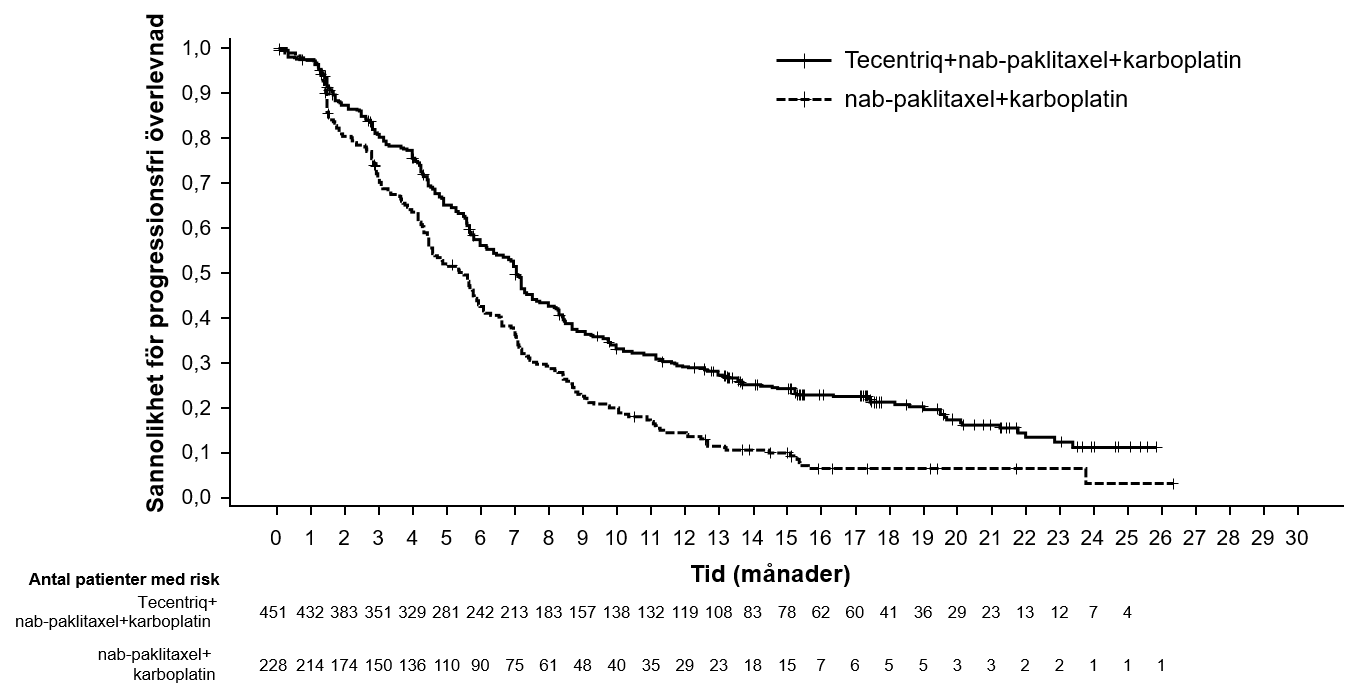
**Figur 8: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMpower130)**



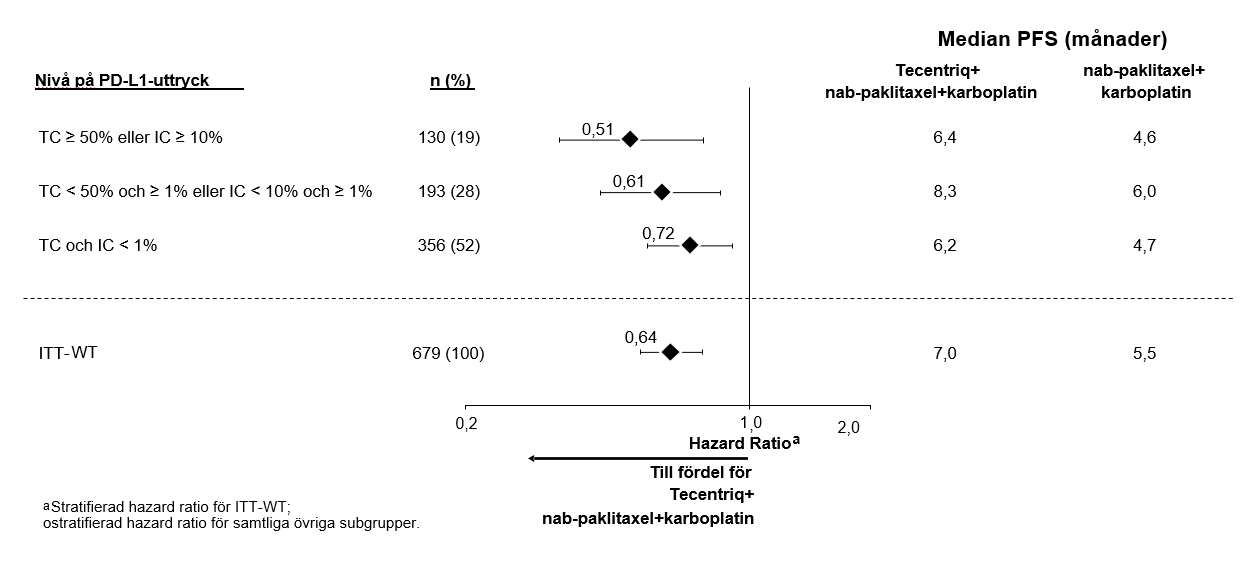
**Figur 9: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD‑L1-uttryck (IMpower130)**



**Figur 10: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (IMpower130)**



**Figur 11: Forest-diagram för progressionsfri överlevnad för olika PD‑L1-uttryck (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Randomiserad fas III-studie hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC*

En fas III, öppen, randomiserad multicenterstudie, IMpower110, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab hos kemoterapinaiva patienter med metastaserad NSCLC. Patienterna hade PD-L1-uttryck ≥ 1 % TC (PD-L1-färgade ≥ 1 % av tumörceller) eller ≥ 1 % IC (PD-L1-färgade tumörinfiltrerande immunceller som täcker ≥ 1 % av tumörområdet) baserat på VENTANA PD-L1 (SP142) test.

Totalt 572 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 att behandlas med atezolizumab (behandlingsarm A) eller kemoterapi (behandlingsarm B). Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka tills den kliniska nyttan upphört, enligt bedömning av behandlande läkare, eller oacceptabel toxicitet. Kemoterapiregimerna beskrivs i tabell 13. Randomiseringen stratifierades med avseende på kön, ECOG-status av prestationsförmåga, histologi och PD-L1 tumöruttryck på TC och IC.

**Tabell 13: Behandlingsregimer med intravenös kemoterapi (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | **Induktion**  **(Fyra eller sex 21-dagarscykler)** | **Underhålls-behandling**  **(21-dagarscykler)** |
| B (Icke-skivepitel) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) eller karboplatina(AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Skivepitel) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) eller karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | Bästa understödjande behandlingd |

a Cisplatin, karboplatin, pemetrexed och gemcitabin administreras till 4 eller 6 cykler fullföljts eller sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet

b Pemetrexed administreras som underhållsbehandling var 21:a dag fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet

c Gemcitabin administreras på dag 1 och 8 i varje cykel

d Övergång från kontrollarmen (platinumbaserad kemoterapi) till armen med atezolizumab (behandlingsarm A) tilläts inte

Patienter exkluderades om de hade en anamnes på autoimmun sjukdom, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före randomisering, administrerats med systemisk immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemisk immunosuppressivt läkemedel inom 2 veckor före randomisering, aktiva eller obehandlade metastaser i CNS. Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, dag 1 och därefter var 9:e vecka.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % TC eller ≥ 1 % IC som inte har EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (n=554) var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64,5 år (intervall 30 till 87), och 70 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (84 %) och asiater (14 %). De flesta patienterna var nuvarande eller tidigare rökare (87 %) och prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (36 %) eller 1 (64 %). Totalt sett hade 69 % av patienterna sjukdom av icke-skivepiteltyp och 31 % av patienterna hade sjukdom av skivepiteltyp. Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline hos patienter med högt PD-L1-uttryck (PD-L1 ≥ 50 % TC eller ≥ 10 % IC) som inte har EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (n=205) var generellt representativa för den bredare studiepopulationen och var balanserade mellan behandlingsarmarna.

Det primära effektmåttet var OS. Vid tiden för interimsanalysen för OS visade patienterna med högt PD-L1-uttryck, exkluderande de med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (N=205), statistiskt signifikant förbättring i OS för de patienter som randomiserats till atezolizumab (behandlingsarm A) jämfört med kemoterapi (behandlingsarm B) (HR 0,59, 95 % KI: 0,40, 0,89; median OS på 20,2 månader jämfört med 13,1 månader) med ett tvåsidigt p-värde på 0,0106. Uppföljningstiden med avseende på överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck var i median 15,7 månader.

I en explorativ OS-analys med längre uppföljningstid (median: 31,3 månader) för dessa patienter, var median-OS för behandlingsarmen med atezolizumab oförändrad jämfört med den primära interimsanalysen för OS (20,2 månader) och var 14,7 månader för behandlingsarmen med kemoterapi (HR 0,76, 95 % KI: 0,54, 1,09). Nyckelresultaten för den explorativa analysen sammanfattas i tabell 14. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS hos patienter med högt PD-L1-uttryck presenteras i figur 12 och 13. En högre andel dödsfall inträffade inom de första 2,5 månaderna i behandlingsarmen med atezolizumab (16/107, 15,0 %) jämfört med behandlingsarmen med kemoterapi (10/98, 10,2 %). Inga specifika faktorer förknippade med tidiga dödsfall kunde identifieras.

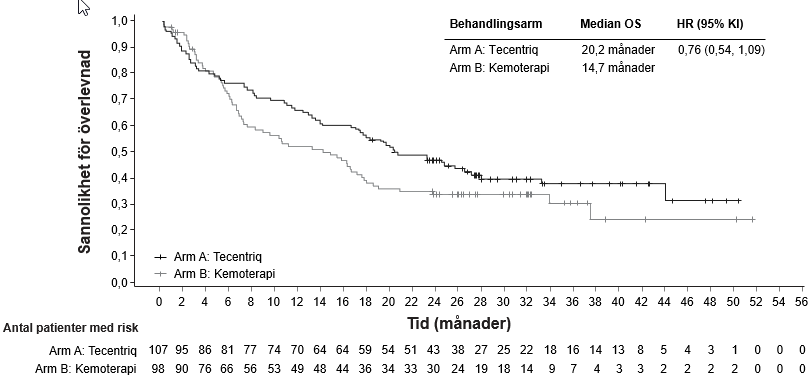
**Tabell 14: Sammanfattning av effekt hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥** **10** **% IC (IMpower110)**

| **Effektmått** | **Behandlingsarm A**  (Atezolizumab) | | **Behandlingsarm B**  (Kemoterapi) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal dödsfall (%) | 64 (59,8 %) | | 64 (65,3 %) |
| Mediantid till händelse (månader) | 20,2 | | 14,7 |
| 95 % KI | (17,2, 27,9) | | (7,4, 17,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| 12-månaders OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundära effektmått*** |  | |  |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal händelser (%) | 82 (76,6 %) | | 87 (88,8 %) |
| Medianduration av PFS (månader) | 8,2 | | 5,0 |
| 95 % KI | (6,8, 11,4) | | (4,2, 5,7) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| 12-månaders PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***Prövarbedömd ORR (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 43 (40,2 %) | | 28 (28,6 %) |
| 95 % KI | (30,8, 50,1) | | (19,9, 38,6) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 1 (0,9 %) | | 2 (2,0 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 42 (39,3 %) | | 26 (26,5 %) |
| ***Prövarbedömd DOR (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Median i månader | 38,9 | | 8,3 |
| 95 % KI | (16,1, NE) | | (5,6, 11,0) |

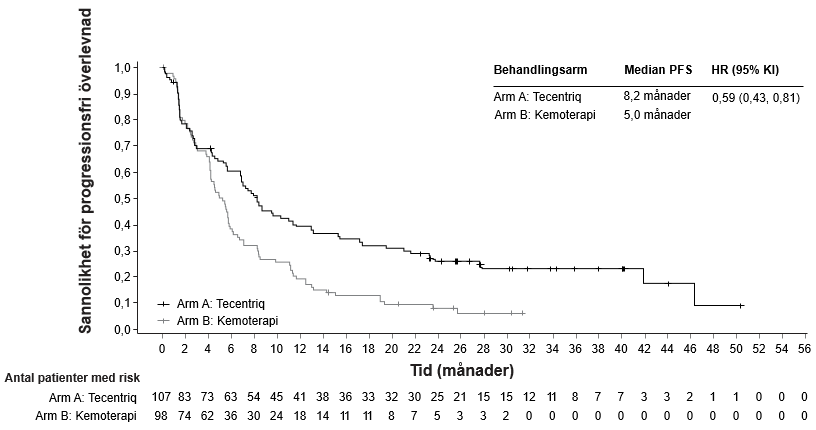
‡ Stratifierad för kön och ECOG prestationsförmåga (0 jämfört med 1)

PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR = responsduration (duration of response); OS = överlevnad (overall survival); NE = ej möjlig att utvärdera (not estimable).

**Figur 12: Kaplan-Meier -kurva för överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥ 10** **% IC (IMpower110)**



**Figur 13: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad hos patienter med högt PD-L1-uttryck ≥ 50** **% TC eller ≥ 10** **% IC (IMpower110)**



Den observerade förbättringen av OS i behandlingsarmen med atezolizumab jämfört med behandlingsarmen med kemoterapi visades konsekvent för subgrupperna av patienter med högt PD-L1-uttryck inklusive de med NSCLC av icke-skivepiteltyp (hazard ratio [HR] 0,62, 95 % KI: 0,40, 0,96; median OS 20,2 jämfört med 10,5 månader) och patienter med NSCLC av skivepiteltyp (HR 0,56, 95 % KI: 0,23, 1,37; median OS inte uppnådd jämfört med 15,3 månader). Data för patienter ≥75 års ålder och patienter som aldrig varit rökare är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras för dessa subgrupper.

*IPSOS-studien (MO29872): Randomiserad fas-III studie hos patienter med behandlingsnaiv lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande NSCLC som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi*

En fas-III, öppen, randomiserad, kontrollerad studie, MO29872 (IPSOS), genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med en kemoterapibehandling som monoterapi (vinorelbin eller gemcitabin enligt prövarens val) hos behandlingsnaiva patienter med avancerad eller recidiverande (stadium IIIB [enligt AJCC sjunde utgåvan] ej lämpade för multimodal behandling) eller metastaserande (stadium IV) NSCLC som inte ansågs lämpliga för platinumbaserad kemoterapi.

Följande urvalskriterier definierar patienter som inte är lämpliga för platiumbaserad kemoterapi och som ingår i den terapeutiska indikationen: Patienter > 80 år eller med en ECOG-funktionsstatus på 3, eller patienter med en ECOG PS 2 i kombination med relevanta komorbiditeter, eller äldre (≥ 70 år) i kombination med relevanta komorbiditeter. Relevanta komorbiditeter är relaterade till hjärtsjukdomar, störningar i nervsystemet, psykiatriska sjukdomar, kärlsjukdomar, njursjukdomar, metabolism- och nutritionsrubbningar eller lungsjukdomar som kontraindicerar behandling med platinumbaserad kemoterapi, enligt bedömning av behandlande läkare.

Studien exkluderade patienter yngre än 70 år som hade en ECOG PS på 0 eller 1; patienter med aktiva eller obehandlade CNS-metastaser; administrering av levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering; administrering av systemiska immunstimulerande eller systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 4 veckor före randomisering. Patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang uteslöts också från studien. Patienterna var lämpliga oavsett tumörens PD-L1-status.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få atezolizumab (arm A) eller kemoterapi (arm B). Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var tredje vecka. Kemoterapiregimerna beskrivs i tabell 15. Behandlingen administrerades fram till sjukdomsprogression enligt RECIST v1.1 eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades efter histologi (skivepitel/icke-skivepitel), PD-L1-uttryck (PD-L1 IHC-status mätt med VENTANA PD-L1 (SP142)-analys: TC3 eller IC3 jämfört med TC0/1/2 och IC0/1/2 jämfört med okänd) och hjärnmetastaser (ja/nej).

**Tabell 15: Behandlingsregimer (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandlingsregim** | |  |
| A | Atezolizumab 1200 mg genom i.v. infusion på dag 1 av varje 21-dagars cykel. | |
| B | Vinorelbin: i.v. infusion med 25-30 mg/m2 eller oral administrering med 60-80 mg/m2 på dag 1 och 8 av varje 21-dagars cykel eller på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagars cykel eller veckovis administrering, eller  Gemcitabin: i.v. infusion med 1000-1250 mg/m2 på dag 1 och 8 av varje 21-dagars cykel eller på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagars cykel. | |

Totalt 453 patienter rekryterades till studien (ITT-population). Populationen bestod huvudsakligen av vita (65,8%) och manliga (72,4%) patienter. Patienternas medianålder var 75 år och 72,8% av patienterna var 70 år eller äldre. Andelen patienter med ECOG PS på 0, 1, 2 och 3 var 1,5 %, 15,0%, 75,9% respektive 7,5%. Totalt hade 13,7 % av patienterna stadium IIIB-sjukdom inte lämpad för multimodal behandling och 86,3 % hade stadium IV-sjukdom. Andelen patienter som hade tumörer med PD-L1-uttryck TC < 1 %, 1-49 % och ≥ 50 % enligt mätning med VENTANA PD-L1 (SP263)-analys var 46,8%, 28,7% respektive 16,6%, medan 7,9% av patienterna hade ett okänt PD-L1-uttryck.

Studiens primära effektmått var överlevnad (OS). Vid tidpunkten för den finala OS-analysen var medianuppföljningen 41,0 månader. Effektresultaten presenteras i tabell 16 och figur 14.

**Tabell 16: Sammanfattning av effekt för NSCLC-patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (IPSOS)**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterapi**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Antal händelser (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Mediantid till händelse (månader) (95 % KI) | 10,3 (9,4, 11,9) | 9,2 (5,9, 11,2) | |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) ǂ | 0,78 (0,63, 0,97) | | |
| p-value (Stratified Log-rank) | p = 0,028 | | |
| ***Sekundära effektmått*** | | | |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST 1.1)*** | | | |
| Antal händelser (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Medianduration av PFS (månader) (95 % KI) | 4,2 (3,7, 5,5) | | 4,0 (2,9, 5,4) |
| Stratifierad hazard ratio (95 % KI) ǂ | 0,87 (0,70, 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Antal bekräftade patienter som svarade på behandlingen (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Median i månader (95 % KI) | 14,0 (8,1, 20,3) | | 7,8 (4,8, 9,7) |
| KI = konfidensintervall; DOR = responsduration (duration of response); ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression‑free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.  ǂ Uppskattad hazard ratio och 95 % KI erhållen från Cox-modell med behandlingsgrupp som kovariat. För den stratifierade analysen lades histologisk subtyp, PD-L1 IHC status och hjärnmetastaser (ja/nej) till som stratifieringsfaktorer. | | | |

**Figur 14: Kaplan-Meier kurvor för överlevnad för NSCLC-patienter som inte anses lämpliga för platinumbaserad kemoterapi (IPSOS)**

A graph of a number of patients

Description automatically generated with medium confidence

*Andra linjens behandling av NSCLC*

*Subkutan formulering*

*IMscin001 (BP40657): Randomiserad fas Ib/III studie hos patienter med lokalt advancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi*

En fas Ib/III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, BP40657 (IMscin001), utfördes för att utvärdera farmakokinetik, effekt och säkerhet av Tecentriq subkutant jämfört med atezolizumab intravenöst hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC som inte har exponerats för någon cancerimmunterapi och som tidigare sviktat på platinumbaserad behandling. IMscin001 utformades för att visa “non-inferiority” av atezolizumab cykel 1 (pre-dos cykel 2) serum Ctrough och modellpredikterad AUC från 0 till 21 dagar vid cykel 1 av atezolizumab subkutant jämfört med atezolizumab intravenöst (sammansatt effektmått). Sekundära effektmått inkluderade effekt [PFS, ORR, OS, DOR] och säkerhet.

I del 2 (fas III) inkluderades totalt 371 patienter och randomiserades 2:1 till att få antingen 1875 mg Tecentriq subkutant var 3:e vecka eller 1200 mg atezolizumab intravenöst var 3:e vecka. Ingen dosreduktion tilläts.

Patienter exkluderades om de hade en anamnes på autoimmun sjukdom, aktiva eller kortikosteroid-beroende hjärnmetastaser, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, administrerats med systemisk immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunosuppressiva läkemedel inom 2 veckor före randomisering.

Medianåldern var 64 år (intervall: 27 till 85) och 69 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (67 %). Ungefär två tredjedelar av patienterna (65 %) hade sjukdom av icke-skivepiteltyp, 5 % hade känd EGFR-mutation, 2 % hade känd ALK-rearrangemang, 40 % var PD-L1-positiva (TC ≥1 % och/eller IC ≥1 %), 16 % hade icke aktiva CNS-metastaser vid baseline, 26 % hade ECOG PS 0, 74 % hade ECOG PS 1 och de flesta patienterna var rökare eller före detta rökare (70 %). 80 % hade fått en behandling tidigare.

Vid tiden för primäranalys var mediantiden för uppföljning av överlevnad 4,7 månader och OS-resultaten var omogna. Det var 86 (35 %) dödsfall i armen med Tecentriq subkutant och 37 (30 %) dödsfall i armen med atezolizumab intravenöst. En uppdaterad post hoc-analys utfördes 9 månader efter den primära analysen med en mediantid för uppföljning avseende överlevnad på 9,5 månader. Effektresultaten från den uppdaterade analysen sammanfattas i tabell 17 nedan.

**Tabell 17: Sammanfattning av uppdaterade effektanalyser (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Effektmått** | **Tecentriq subkutant** | **Tecentriq intravenöst** |
| ***Prövarbedömd ORR (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| Antal patienter med bekräftad respons (%) | 27 (11,0 %) | 13 (10,5 %) |
| 95 % KI | (7,39, 15,63) | (5,70, 17,26) |
| ***Prövarbedömd PFS (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| Antal händelser (%) | 219 (88,7 %) | 107 (86,3 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | 2,8 (2,7, 4,1) | 2,9 (1,8, 4,2) |
| **OS\*** | n = 247 | n = 124 |
| Antal händelser (%) | 144 (58,3 %) | 79 (63,7 %) |
| Median (månader) (95 % KI) | 10,7 (8,5, 13,8) | 10,1 (7,5, 12,1) |

KI = konfidensintervall; ORR = objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS = överlevnad (overall survival); PFS = progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1

\* beskrivande analyser

*Intravenös formulering*

*OAK (GO28915) Randomiserad fas III-studie hos lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC-patienter efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas III, öppen, internationell, randomiserad multicenterstudie, OAK utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med progress under eller efter en platinuminnehållande regim. Denna studie exkluderade patienter med anamnes på autoimmun sjukdom, aktiva eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 28 dagar före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsuppressivt läkemedel inom 2 veckor före inklusionen. Utvärdering av tumören utfördes var 6:e vecka under de första 36 veckorna och sedan var 9:e vecka. Tumörvävnaden utvärderades prospektivt med avseende på PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) och tumörinfiltrerande immunceller (IC).

Totalt 1225 patienter inkluderades och enligt analysplanen inkluderades de första 850 randomiserade patienterna i den primära effektanalysen. Randomisering stratifierades med avseende på status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. Patienterna randomiserades (1:1) till behandling med antingen atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab administrerades som en fast dos på 1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka. Ingen dosreduktion tilläts. Patienterna behandlades fram tills den kliniska nyttan upphört enligt prövarens bedömning. Docetaxel administrerades med en dos på 75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression. För alla behandlade patienter var medianvärdet för behandlingsdurationen 2,1 månader för docetaxel-armen och 3,4 månader för atezolizumab-armen.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i populationen för primäranalys. Medianåldern var 64 år (intervall 33 till 85), och 61 % av patienterna var män. Majoriteten av patienterna var vita (70 %). Cirka tre fjärdedelar av patienterna hade icke-skivepitel histologi (74 %), 10 % hade känd EGFR-mutation, 0,2 % hade känt ALK-rearrangemang, 10 % hade CNS-metastaser vid studiestart och de flesta patienterna var eller hade varit rökare (82 %). Prestationsförmåga vid studiestart enligt ECOG var 0 (37 %) eller 1 (63 %). Sjuttiofem procent av patienterna hade endast fått en tidigare platinumbaserad terapiregim.

Det primära effektmåttet var OS. De viktigaste resultaten från denna studie, med ett medianvärde på den totala uppföljningstiden på 21 månader med avseende på överlevnad, är sammanfattad i Tabell 18. Kaplan-Meier diagram för OS i ITT-populationen presenteras i Figur 15. Figur 16 sammanfattar resultaten av OS i ITT- och PD-L1-subgrupperna, och visar att atezolizumab förbättrar OS i alla subgrupper, inklusive dem med PD-L1-uttryck < 1 % på TC och IC.

**Tabell 18: Sammanfattning av effekt i populationen för primäranalys (hela patient gruppen)\* (OAK)**

| **Effektmått** | **Atezolizumab**  (n = 425) | **Docetaxel**  (n = 425) |
| --- | --- | --- |
| ***Primärt effektmått*** |  |  |
| ***OS*** |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 271 (64 %) | 298 (70 %) |
| Medianvärdet för tid till händelser (månader) | 13,8 | 9,6 |
| 95 % KI | (11,8, 15,7) | (8,6, 11,2) |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,73 (0,62, 0,87) | |
| p-värde\*\* | 0,0003 | |
| 12-månaders OS (%)\*\*\* | 218 (55 %) | 151 (41 %) |
| 18- månaders OS (%)\*\*\* | 157 (40 %) | 98 (27 %) |
| ***Sekundära effektmått*** | | |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | | |
| Antal händelser (%) | 380 (89 %) | 375 (88 %) |
| Medianvärdet för PFS-duration (månader) | 2,8 | 4,0 |
| 95 % KI | (2,6, 3,0) | (3,3, 4,2) |
| Stratifieradǂ hazard ratio (95 % KI) | 0,95 (0,82, 1,10) | |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | | |
| Andel patienter som svarade på behandlingen (%) | 58 (14 %) | 57 (13 %) |
| 95 % KI | (10,5, 17,3) | (10,3, 17,0) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST v1.1)*** | |  |
| Medianvärde i månader | 16,3 | 6,2 |
| 95 % KI | (10,0, NE) | (4,9, 7,6) |

KI=konfidensintervall; DOR= responsduration (duration of response); NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable); ORR= objektiv responsfrekvens (objective response rate); OS= överlevnad (overall survival); PFS= progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

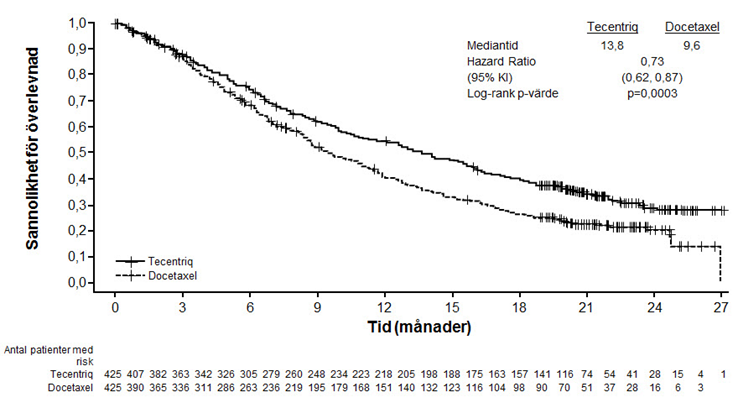
\* Populationen för primäranalys består av de första 850 randomiserade patienterna

ǂStratifierad med avseende på PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller, tidigare antal kemoterapiregimer och histologi

\*\* Baserat på stratifierad log-rank test

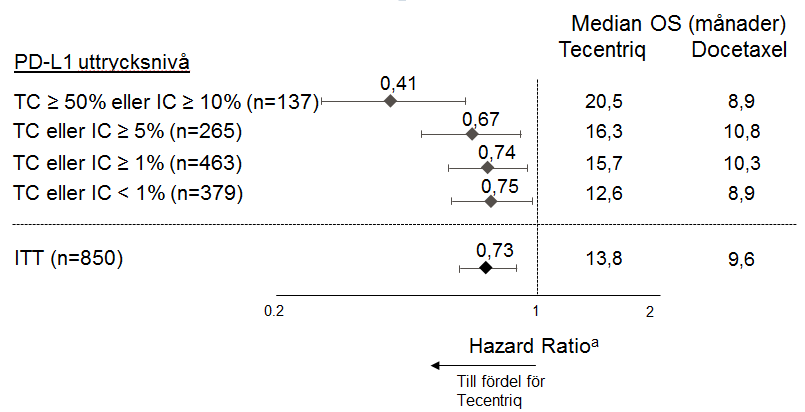
\*\*\* Baserat på Kaplan-Meier estimat

**Figur 15: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) i populationen för primäranalys analys (hela patientgruppen) (OAK)**



Hazard ratio beräknas på en stratifierad Cox-modell; p-värde beräknas baserat på en stratifierad log-ranktest.

**Figur 16: Forest-diagram för överlevnad (OS) för olika PD-L1-uttryck i populationen för primäranalys (OAK)**



aStratifierad HR för ITT och TC eller IC > 1%. Ostratifierad HR för övriga explorativa subgrupper.

En förbättring av OS observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel hos patienter med NSCLC av icke-skivepiteltyp (riskkvot [hazard ratio, HR] 0,73, 95 % KI: 0,60, 0,89; medianvärde för OS på 15,6 jämfört med 11,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och hos patienter med NSCLC av skivepiteltyp (HR 0,73, 95 % KI: 0,54, 0,98; medianvärde för OS 8,9 jämfört med 7,7 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Den observerade förbättringen av OS var konstant för subgrupperna av patienter inklusive dem med hjärnmetastaser vid studiestart (HR 0,54, 95 % KI: 0,31, 0,94; medianvärdet för OS 20,1 jämfört med 11,9 månader för atezolizumab respektive docetaxel) och patienter som inte varit rökare (HR 0,71, 95 % KI: 0,47, 1,08; medianvärdet för OS 16,3 jämfört med 12,6 månader för atezolizumab respektive docetaxel). Patienter med EGFR-mutationer visade dock inte någon förbättring av OS med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 1,24, 95 % KI: 0,71, 2,18; medianvärde för OS 10,5 jämfört med 16,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel).

Förlängd tid till försämring av patientrapporterad smärta i bröstet, mätt enligt EORTC QLQ-LC13 observerades med atezolizumab jämfört med docetaxel (HR 0,71, 95 % KI: 0,49, 1,05; medianvärde uppnåddes ej i någon av armarna). Tiden till försämring av andra symtom vid lungcancer (d.v.s. hosta, dyspné och/eller smärta i arm/axel) mätt enligt EORTC QLQ-LC13 var jämförbar mellan atezolizumab och docetaxel. Dessa resultat bör tolkas med försiktighet på grund av den öppna designen av studien.

*POPLAR (GO28753): Randomiserad fas II-studie hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi*

En fas II, internationell, randomiserad, öppen, kontrollerad multicenterstudie, POPLAR utfördes på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med sjukdomsprogression under eller efter en platinuminnehållande regim, oavsett PD-L1-uttryck. Det primära effektmåttet var överlevnad (OS). Totalt 287 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen atezolizumab (1200 mg genom intravenös infusion var 3:e vecka fram tills den kliniska nyttan upphört) eller docetaxel (75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 var 3:e vecka fram till sjukdomsprogression). Randomiseringen stratifierades utifrån status för PD-L1-uttryck på IC, antal tidigare kemoterapiregimer, samt histologi. En uppdaterad analys med totalt 200 dödsfall observerades och medianvärdet för uppföljning med avseende på överlevnad på 22 månader visade ett medianvärde för OS på 12,6 månader hos patienter som behandlats med atezolizumab jämfört med 9,7 månader hos patienter som behandlats med docetaxel (HR 0,69, 95 % KI: 0,52, 0,92). ORR var 15,3 % jämfört med 14,7 % och medianvärdet för DOR var 18,6 månader jämfört med 7,2 månader för atezolizumab respektive docetaxel.

*Småcellig lungcancer*

*Intravenös formulering*

*IMpower133 (GO30081): Randomiserad fas I/III-studie hos patienter med utbredd SCLC som inte tidigare fått behandling med kemoterapi, i kombination med karboplatin och etoposid*

En fas I/III, randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie, IMpower133 utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet för atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid hos patienter som inte tidigare fått behandling med kemoterapi vid ES-SCLC.

Patienter exluderades om de hade symtomatiska eller obehandlade CNS-metastaser, anamnes på autoimmun sjukdom, administrerats med ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, administrerats med systemiska immunsuppressiva läkemedel inom 1 vecka före randomisering. Tumörbedömning utfördes var 6:e vecka under de första 48 veckorna efter cykel 1, dag 1 och sedan var 9:e vecka därefter. Patienter som uppfyllde fastställda kriterier och som godkände behandling efter sjukdomsprogression fick tumörbedömningar utförda var 6:e vecka tills behandlingen sattes ut.

Totalt 403 patienter inkluderades och randomiserades (1:1) till att få en av behandlingsregimerna som beskrivs i tabell 19. Randomiseringen stratifierades genom kön, ECOG-performance status och förekomst av hjärnmetastaser.

**Tabell 19: Intravenös behandlingsregim (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Behandlings-regim** | | **Induktionsbehandling (Fyra 21-dagarscykler)** | **Underhållsbehandling (21-dagarscykler)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etoposid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etoposid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumab administrerades fram till den kliniska nyttan upphört enligt bedömning av prövaren

bKarboplatin och etoposid administrerades fram till slutförande av 4 cykler, eller sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, beroende på vad som inträffade först

cEtoposid administrerades på dag 1, 2 och 3 i varje cykel

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika hos studiepopulationen vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 64 år (intervall: 26 till 90 år) med 10 % av patienterna i åldern ≥75 år. Majoriteten av patienterna var män (65 %), vita (80 %) och 9 % hade hjärnmetastaser och de flesta patienterna var eller hade tidigare varit rökare (97 %). Baseline ECOG performance status var 0 (35 %) eller 1 (65 %).

Vid tiden för den primära analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 13,9 månader. En statistiskt signifikant förbättring i OS observerades med atezolizumab i kombination med karboplatin och etoposid jämför med kontrollarmen (HR på 0,70, 95 % KI:0,54, 0,91; median OS på 12,3 månader vs. 10,3 månader). I den finala explorativa analysen av OS med längre uppföljningstid (median: 22,9 månader) var median OS för båda armarna oförändrad relativt till den primära interimanalysen för OS. Resultaten för den primära analysen för PFS, ORR och DOR samt den finala explorativa analysen av OS sammanfattas i tabell 20. Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS presenteras i figur 17 och 18. Data för patienter med hjärnmetastaser är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population.

**Tabell 20: Sammanfattning av effekt (IMpower133)**

| **Huvudsakliga effektmått** | **Arm A**  (atezolizumab + karboplatin + etoposid) | | **Arm B**  (placebo + karboplatin + etoposid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primära effektmått*** |  | |  |
| ***OS-analys\**** | n=201 | | n=202 |
| Antal dödsfall (%) | 142 (70,6 %) | | 160 (79,2 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | 12.3 | | 10,3 |
| 95 % KI | (10,8, 15,8) | | (9,3, 11,3) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,76 (0,60, 0,95) | | |
| p-värde | 0,0154\*\*\* | | |
| 12 månders OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1*)\*\*** | n=201 | | n=202 |
| Antal händelser (%) | 171 (85,1 %) | | 189 (93,6 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 5,2 | | 4,3 |
| 95 % KI | (4,4, 5,6) | | (4,2, 4,5) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,77 (0,62, 0,96) | | |
| p-värde | 0,0170 | | |
| 6 månaders PFS (%)  12 månaders PFS (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***Andra effektmått*** |  | |  |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 121 (60,2 %) | | 130 (64,4 %) |
| 95 % KI | (53,1, 67,0) | | (57,3, 71,0) |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 5 (2,5 %) | | 2 (1,0 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 116 (57,7 %) | | 128 (63,4 %) |
| ***DOR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Median i månader | 4,2 | | 3,9 |
| 95 % KI | (4,1, 4,5) | | (3,1, 4,2) |

PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival)

‡ Stratifierad för kön och ECOG performance status

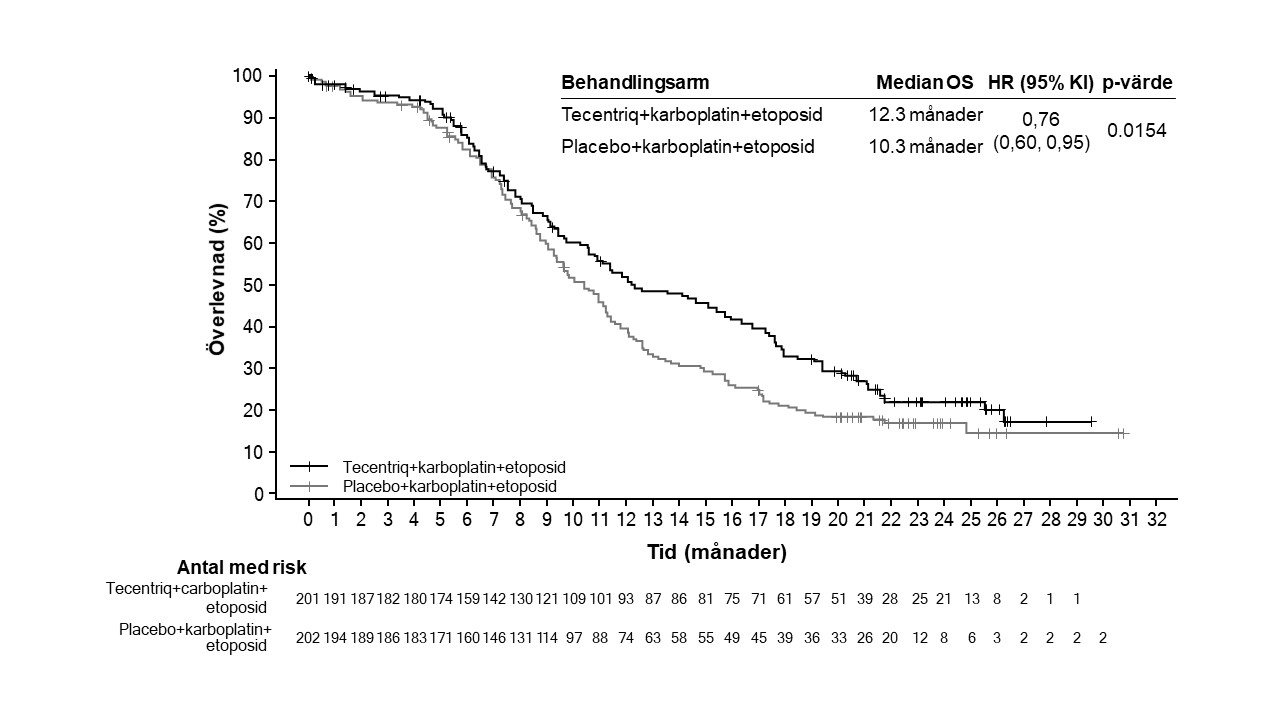
**\*** Final explorativ analys av OS vid klinisk cut-off 24 januari 2019

\*\* PFS-, ORR- och DOR-analys vid klinisk cut-off 24 april 2018

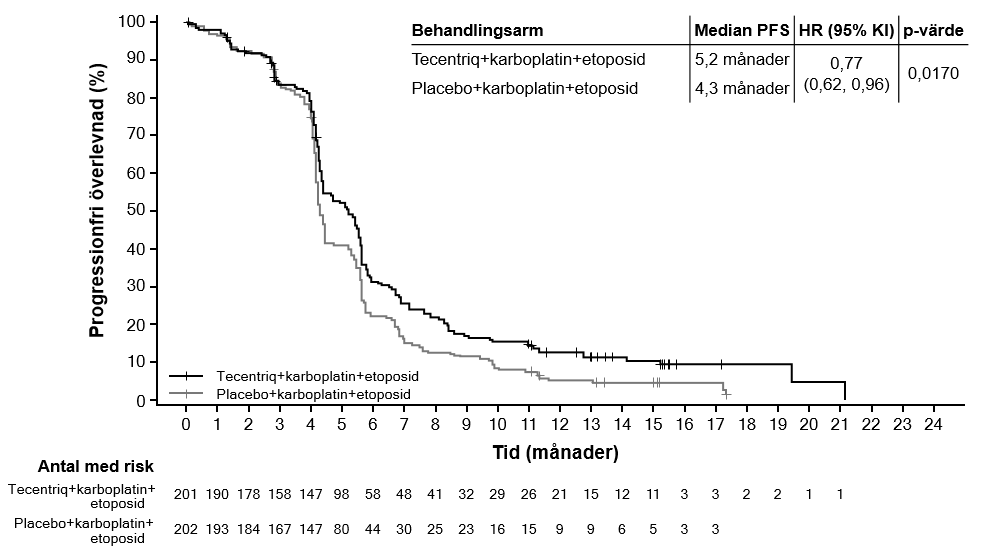
\*\*\* Endast för beskrivande ändamål

^ Konfirmerad ORR och DOR är explorativa effektmått

**Figur 17: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) (IMpower133)**



**Figur 18: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (IMpower133)**



*Trippelnegativ bröstcancer*

*Intravenös formulering*

*IMpassion130 (WO29522): Randomiserad fas III-studie på patienter med lokalt avancerad eller metastaserad TNBC som tidigare är obehandlade för metastaserad sjukdom*

En fas III, dubbelblind, tvåarmad, multicenter, internationell, randomiserad, placebokontrollerad studie, IMpassion130, utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel, hos patienter med icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC som inte tidigare fått kemoterapi för metastaserad sjukdom. Patienterna skulle vara kvalificerade för behandling med taxan som monoterapi (dvs. frånvaro av snabb klinisk progress, livshotande viscerala metastaser, eller i behov av snabb symtom- och/eller sjukdomskontroll) och exkluderades om de tidigare fått neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi inom de senaste 12 månaderna, tidigare autoimmun sjukdom, administrering av ett levande försvagat vaccin inom 4 veckor före inklusionen, administrering av systemiskt immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiskt immunsupprimerande läkemedel inom 2 veckor före inklusionen samt obehandlade symtomatiska eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser. Tumörbedöming utfördes var 8:e vecka (± 1 vecka) under de första 12 månaderna efter cykel 1, dag 1 och därefter var 12:e vecka (± 1 vecka).

Totalt inkluderades 902 patienter och stratifierades med avseende på närvaro av levermetastaser, tidigare behandling med taxan, och PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller (IC) (PD-L1-färgade tumörinfiltrerande immunceller [IC] < 1 % av tumörområdet jämfört med ≥ 1 % av tumörområdet) utvärderat med VENTANA PD-L1 (SP142) test.

Patienterna randomiserades till att få atezolizumab 840 mg eller placebo genom intravenös infusion på dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel, plus nab-paklitaxel (100 mg/m2) administrerat via intravenös infusion dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars cykel. Patienterna behandlades fram till radiologisk sjukdomsprogress enligt RECIST v.1.1, eller oacceptabel toxicitet. När behandling med nab-paklitaxel avbrutits på grund av oacceptabel toxicitet kan behandling med atezolizumab fortsätta. Medianantal behandlingscykler var 7 för atezolizumab och 6 för nab-paklitaxel i varje behandlingsarm.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna i studiepopulationen. De flesta patienterna var kvinnor (99,6 %), 67,5 % var vita och 17,8 % asiater. Medianåldern var 55 år (intervall 20-86). Baseline ECOG-status av prestationsförmåga var 0 (58,4 %) eller 1 (41,3 %). Sammantaget hade 41 % av de inkluderade patienterna ett PD-L1-uttryck på ≥1 %, 27 % hade levermetastaser och 7 % asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline. Ungefär hälften av patienterna hade fått taxan (51 %) eller antracyklin (54 %) i den (neo)adjuvanta behandlingen. Patientdemografi och tumörsjukdom vid baseline hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % var generellt representativt för den bredare studiepopulationen.

De sammansatta effektmåtten inkluderade progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av prövaren i ITT-populationen och hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % enligt RECIST v1.1 såväl som överlevnad (OS) i ITT-populationen och hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %. Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR) enligt RECIST v1.1.

Resultat för PFS, ORR och DOR i IMpassion130 för patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % vid tidpunkten för den finala analysen för PFS med en uppföljning på medianöverlevnad på 13 månader sammanfattas i tabell 21 med Kaplan-Meier-kurvor för PFS i figur 19. Patienter med PD-L1-uttryck < 1 % visade inte förbättrad PFS när atezolizumab lades till nab-paklitaxel (HR på 0,94, 95% KI 0,78, 1,13).

Den uppdaterade finala OS-analysen utfördes hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % med en medianuppföljningstid av 19,12 månader. OS-resultat presenteras i tabell 21 och Kaplan-Meier-kurvan i figur 20. Patienter med PD-L1-uttryck <1 % visade inte förbättrad OS när atezolizumab lades till nab-paklitaxel (HR på 1,02, 95 % KI 0,84, 1,24).

Explorativa subgruppsanalyser utfördes hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 %, för att före (neo)adjuvant behandling utforska BRCA1/2-mutation och asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline.

För patienter som fått tidigare (neo)adjuvant behandling (n=242) var hazard ratio för primär (final) PFS 0,79 och 0,77 för final OS och för patienter som inte hade fått (neo)adjuvant behandling (n=127) var hazard ratio för primär (final) PFS 0,44 och 0,54 för final OS.

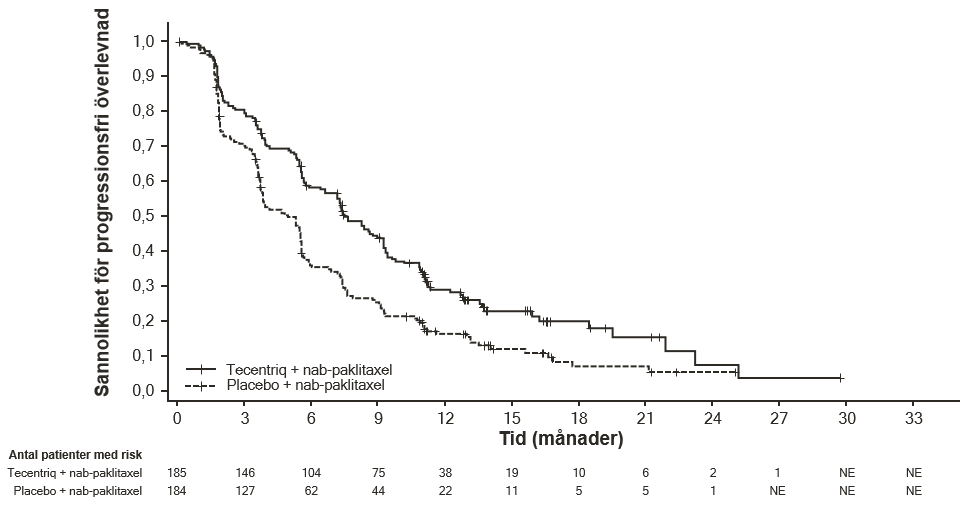
I studien IMpassion130, hade 89 (15 %) av de 614 testade patienterna sjukdomsassocierade BRCA1/2-mutationer. Från subgruppen med PD-L1+/BRCA1/2-mutation fick 19 patienter atezolizumab plus nab-paklitaxel och 26 patienter fick placebo plus nab-paklitaxel. Baserat på explorativa analyser och med beaktande av den lilla sample-storleken, förefaller inte närvaron av BRCA1/2-mutation ha någon påverkan på klinisk nytta som PFS vid behandling med atezolizumab och nab-paklitaxel.

Det fanns inga tecken på effekt hos patienter med asymtomatiska hjärnmetastaser vid baseline, även om antalet behandlade patienter var litet; median PFS var 2,2 månader i behandlingsarmen med atezolizumab plus nab-paklitaxel (n=15) jämfört med 5,6 månader i behandlingsarmen med placebo plus nab-paklitaxel (n=11) (HR 1,40; 95 % KI 0,57, 3,44).

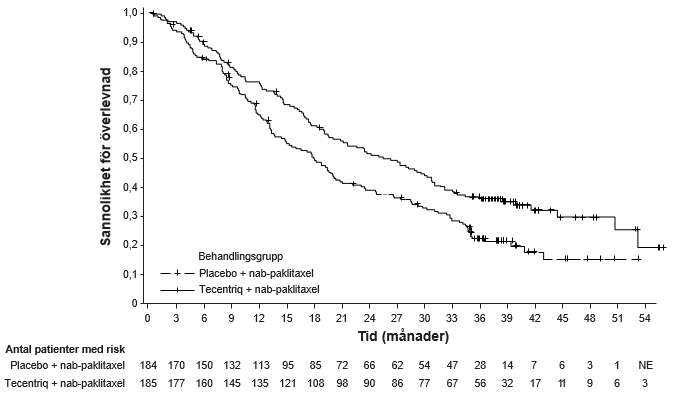
**Tabell 21: Sammanfattning av effekt hos patienter med PD-L1-uttryck ≥** **1** **% (IMpassion130)**

| **Viktiga effektmått** | | **Atezolizumab + nab-paklitaxel** | **Placebo + nab-paklitaxel** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Primära effektmått*** | | n=185 | n=184 | | |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1) – primäranalys3*** |  | | |  | | |
| Antal händelser (%) | | 138 (74,6 %) | 157 (85,3 %) | | |
| Medianduration av PFS (månader) | | 7,5 | 5,0 | | |
| 95 % KI | | (6,7, 9,2) | (3,8, 5,6) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| p-värde1 | | <0,0001 | | | |
| 12-månader PFS (%) | | 29,1 | | | 16,4 |
| ***PFS utvärderad av prövaren (RECIST v1.1) – uppdaterad explorativ analys4*** |  | | |  | | |
| Antal händelser (%) | | 149 (80,5 %) | 163 (88,6 %) | | |
| Medianduration av PFS (månader) | | 7,5 | 5,3 | | |
| 95 % KI | | (6,7, 9,2) | (3,8, 5,6) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| p-värde1 | | <0,0001 | | | |
| 12-månader PFS (%) | | 30,3 | | | 17,3 |
| ***OS1,2,5*** | |  |  | | |
| Antal dödsfall (%) | | 120 (64,9 %) | 139 (75,5 %) | | |
| Mediantid till händelser (månader) | | 25,4 | 17,9 | | |
| 95 % KI | | (19,6, 30,7) | (13,6, 20,3) | | |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | | 0,67 (0,53, 0,86) | | | |
| ***Sekundära och explorativa effektmått*** | | | | | |
| ***ORR utvärderad av prövaren (RECIST 1.1)3*** | | n=185 | n=183 | | |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | | 109 (58,9 %) | 78 (42,6 %) | | |
| 95 % KI | | (51,5, 66,1) | (35,4, 50,1) | | |
| Antal med komplett respons (%) | | 19 (10,3 %) | 2 (1,1 %) | | |
| Antal med partiellt respons (%) | | 90 (48,6 %) | 76 (41,5 %) | | |
| Antal med stabil sjukdom | | 38 (20,5 %) | 49 (26,8 %) | | |
| ***DOR utvärderad av prövaren3*** | | n=109 | n=78 | | |
| Mediantid i månader | | 8,5 | 5,5 | | |
| 95 % KI | | (7,3, 9,7) | (3,7, 7,1) | | |
| 1. Baserat på stratifierat log-rank test.  2. OS-jämförelser mellan behandlingsarmar hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % testades inte formellt, enligt den fördefinierade analyshierarkin.  3. Vid final analys för PFS, ORR, DOR och första interimsanalysen för OS vid klinisk brytpunkt 17 april 2018  4. Vid explorativ PFS-analys vid klinisk brytpunkt 2 januari 2019  5. Vid final analys för OS vid klinisk brytpunkt 14 april 2020  ‡ Stratifierad genom närvaro av levermetastaser, och genom tidigare taxan-behandling.  PFS=progressionsfri överlevnad (progression-free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI=konfidensintervall; ORR=objektivt responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival); NE=ej möjlig att utvärdera (not estimable) | | | | | |

**Figur 19: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figur 20: Kaplan-Meier-kurva för överlevnad (OS) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1% (IMpassion130)**



Tiden till försämring (en bibehållen ≥ 10-enheters försämring från utgångsvärdet) för patientrapporterad global hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet mätt enligt EORTC QLQ-C30 var likvärdig i varje behandlingsgrupp, vilket indikerar att samtliga patienter bibehöll samma HRQoL som vid baseline under en jämförbar tidsperiod.

*Hepatocellulärt karcinom*

*Intravenös formulering*

*IMbrave150 (YO40245): Randomiserad fas III-studie hos patienter med icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling, i kombination med bevacizumab*

En fas III, randomiserad, multi-center, internationell, öppen studie, IMbrave150 utfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av atezolizumab i kombination med bevacizumab hos patienter med lokalt avancerat eller metastaserat och/eller icke-resekterbart HCC som inte tidigare fått systemisk behandling. Totalt 501 patienter randomiserades (2:1) till att få antingen atezolizumab (1200 mg) och 15 mg/kg kroppsvikt bevacizumab var tredje vecka administrerat som intravenös infusion, eller sorafenib 400 mg oralt två gånger dagligen. Randomisering stratifierades för geografisk region, makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning, baseline α-fetoprotein (AFP) och ECOG performance status. Patienterna i båda grupperna fick behandling tills den kliniska nyttan upphört eller tills oacceptabel toxisk effekt uppträtt. Patienterna kunde avbryta behandlingen med antigen atezolizumab eller bevacizumab (t.ex. beroende på biverkningar) och fortsätta med monoterapi tills klinisk nytta upphört eller oacceptabel toxisk effekt associerad med monoterapin uppträtt.

Studien inkluderade vuxna vars sjukdom inte var lämplig för eller progredierat efter kirurgiska och/eller lokalregionala behandlingar som var Child-Pugh A, ECOG 0/1 och som inte tidigare fått systemisk behandling. Blödning (inklusive fatala händelser) är en känd biverkning med bevacizumab och övre gastrointestinal blödning är en vanlig och livshotande komplikation hos patienter med HCC. Patienterna var därför tvungna att utvärderas för närvaro av varicer inom 6 månader före behandling, och exkluderades om de hade blödande varicer inom 6 månader före behandling, obehandlade eller ej färdigbehandlade blödande varicer eller hög risk för blödande varicer. För patienter med aktiv hepatit B krävdes HBV DNA < 500 IE/ml inom 28 dagar före studiebehandling inleddes och standardbehandling mot HBV i minst 14 dagar före inklusionen och så länge studien pågick.

Patienterna exkluderades också om de hade måttlig eller svår ascites, tidigare hepatisk encefalopati, känd fibrolamellär HCC, sarkomoid HCC, blandad kolangiokarcinom och HCC, aktiv samtidig infektion med HBV och HCV, tidigare autoimmun sjukdom, administrering av levande försvagat vaccin inom 4 veckor före randomisering, administrering av systemiska immunstimulerande läkemedel inom 4 veckor eller systemiska immunsupprimerande läkemedel inom 2 veckor före randomisering, obehandlade eller kortikosteroidberoende hjärnmetastaser. Tumörbedömning utfördes var 6:e vecka under de första 54 veckorna följt av cykel 1, dag 1 och sedan var 9:e vecka därefter.

Demografiska egenskaper och sjukdomskarakteristika hos studiepopulationen vid baseline var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 65 år (intervall: 26 till 88 år) och 83 % var män. Majoriteten av patienterna var asiater (57 %) och vita (35 %). 40 % var från Asien (exklusive Japan) medan 60 % var från resten av världen. Ungefär 75 % av patienterna hade makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning och 37 % hade en baseline AFP ≥ 400 ng/ml. Baseline ECOG performance status var 0 (62 %) eller 1 (38 %). De primära riskfaktorerna för utvecklingen av HCC var hepatit B-virusinfektion hos 48 % av patienterna, hepatit C-virusinfektion hos 22 % av patienterna och icke-viral sjukdom hos 31 % av patienterna. HCC kategoriserades av Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium C hos 82 % av patienterna, stadium B hos 16 % av patienterna och stadium A hos 3 % av patienterna.

De sammansatta effektmåtten var OS och IRF-utvärderad PFS enligt RECIST v1.1. Vid tiden för den primära analysen hade patienterna en uppföljningstid för medianöverlevnad på 8,6 månader. Data visade en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS som utvärderats av IRF enligt RECIST v1.1 med atezolizumab + bevacizumab jämfört med sorafenib. En statistiskt signifikant förbättring observerades även för bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) med IRF enligt RECIST v1.1 och HCC-modifierad RECIST (mRECIST). De viktigaste effektresultaten från den primära analysen visas i tabell 22.

En beskrivande uppdaterad effektanalys utfördes med en uppföljningstid för medianöverlevnad på 15,6 månader. Median OS var 19,2 månader (95 % KI: 17,0, 23,7) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 13,4 månader (95 % KI: 11,4, 16,9) i behandlingsarmen med sorafenib med en HR på 0,66 (95 % KI: 0,52, 0,85). Median PFS med IRF-utvärdering enligt RECIST v1.1 var 6,9 månader (95 % KI: 5,8, 8,6) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 4,3 månader (95 % KI; 4,0, 5,6) i behandlingsarmen med sorafenib med en HR på 0,65 (95 % KI; 0,53, 0,81)

.

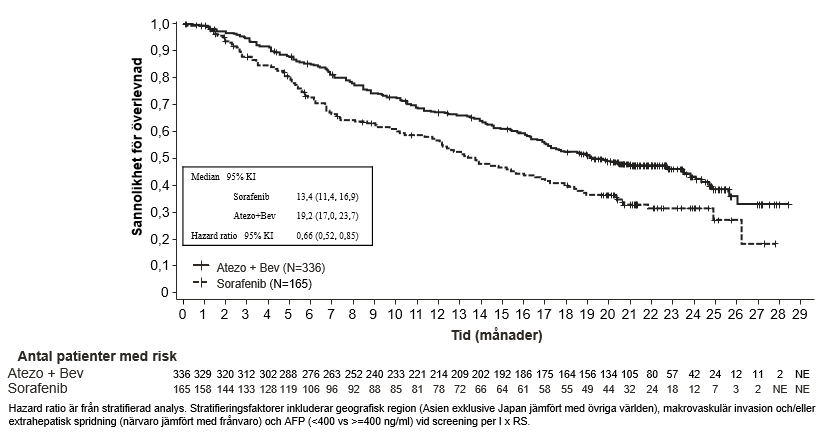
IRF-utvärderad ORR enligt RECIST v1.1 var 29,8 % (95 % KI: 24,8, 35,0) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab och 11,3 % (95 % KI: 6,9, 17,3) i behandlingsarmen med sorafenib. Medianvärdet för responsdurationen (DOR) med IRF-utvärdering enligt RECIST v1.1 hos patienter med bekräftad respons var 18,1 månader (95 % KI:14,6, NE) i behandlingsarmen med atezolizumab + bevacizumab jämfört med 14,9 månader (95 % KI: 4,9, 17,0) i behandlingsarmen med sorafenib.

Kaplan-Meier-kurvor för OS (uppdaterad analys) och PFS (primär analys) visas i figur 21 respektive 22.

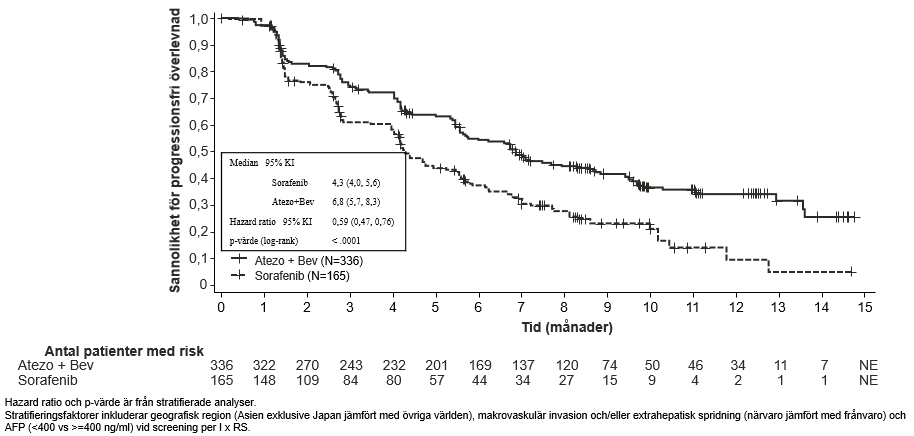
**Tabell 22: Sammanfattning av effekt (IMbrave150 primär analys)**

| **Huvudsakliga effektmått** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| ***OS*** | n=336 | n=165 |
| Antal dödsfall (%) | 96 (28,6 %) | 65 (39,4 %) |
| Mediantid till händelser (månader) | NE | 13,2 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (10,4, NE) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| p-värde1 | 0,0006 | |
| 6 månaders OS (%) | 84,8 % | 72,3 % |
| ***IRF-utvärderad PFS, RECIST 1.1*** | n=336 | n=165 |
| Antal händelser (%) | 197 (58,6 %) | 109 (66,1 %) |
| Medianduration för PFS (månader) | 6,8 | 4,3 |
| 95 % KI | (5,8, 8,3) | (4,0, 5,6) |
| Stratifierad hazard ratio‡ (95 % KI) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| p-värde1 | <0,0001 | |
| 6 månaders PFS | 54,5 % | 37,2 % |
| ***IRF-utvärderad ORR, RECIST 1.1*** | n=326 | n=159 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 89 (27,3 %) | 19 (11,9 %) |
| 95 % KI | (22,5, 32,5) | (7,4, 18,0) |
| p-värde2 | <0,0001 | |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 18 (5,5 %) | 0 |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 71 (21,8 %) | 19 (11,9 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 151 (46,3 %) | 69 (43,4 %) |
| ***IRF-utvärderad DOR, RECIST 1.1*** | n=89 | n=19 |
| Median i månader | NE | 6.3 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (4,7, NE) |
| Intervall (månader) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ***IRF-utvärderad ORR, HCC mRECIST*** | n=325 | n=158 |
| Antal patienter som svarade på behandlingen (%) | 108 (33,2 %) | 21 (13,3 %) |
| 95 % KI | (28,1, 38,6) | (8,4, 19,6) |
| p-värde2 | <0.0001 | |
| Antal patienter med komplett respons (%) | 33 (10,2 %) | 3 (1,9 %) |
| Antal patienter med partiell respons (%) | 75 (23,1 %) | 18 (11,4 %) |
| Antal patienter med stabil sjukdom (%) | 127 (39,1 %) | 66 (41,8 %) |
| ***IRF-utvärderad DOR, HCC mRECIST*** | n=108 | n=21 |
| Median i månader | NE | 6,3 |
| 95 % KI | (NE, NE) | (4,9, NE) |
| Intervall (månader) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ‡ Stratifierad för geografisk region (Asien exklusive Japan jämfört med resten av världen), makrovaskulär invasion och/eller extrahepatisk spridning (närvaro jämfört med frånvaro), och baseline AFP (< 400 jämfört med ≥ 400 ng/ml)  1. Baserat på tvåsidig stratifierat log-rank test  2. Nominella p-värden baserat på tvåsidig Cochran-Mantel-Haenszel test  + Betecknar ett censurerat värde  PFS= progressionsfri överlevnad (progression free survival); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsfrekvens (objective response rate); DOR=responsduration (duration of response); OS=överlevnad (overall survival); NE= ej möjlig att utvärdera (not estimable) | | |

**Figur 21: Kaplan-Meier-kurva för OS i ITT-populationen (IMbrave150 uppdaterad analys)**



**Figur 22: Kaplan‑Meier-kurva för IRF-PFS per RECIST v1.1 i ITT-populationen (IMbrave150 primär analys)**



Effekt hos äldre

Inga generella skillnader i effekt observerades mellan patienter i åldern ≥ 65 och yngre patienter som fick atezolizumab monoterapi. I studie IMpower150 var åldersgruppen ≥ 65 förknippad med en minskad effekt av atezolizumab hos patienter som fick atezolizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel.

I studierna IMpower150, IMpower133, IMpower110 och IMscin001 är data för patienter i åldern ≥ 75 år för begränsade för att dra några slutsatser för denna population.

Pediatrisk population

*Intravenös formulering*

En öppen multicenterstudie i tidig fas utfördes med pediatriska (< 18 år, n=69) och unga vuxna patienter (18-30 år, n=18) med recividerande eller progressiva solida tumörer såväl som med Hodgkinlymfom och non-Hodgkinlymfom för att utvärdera säkerheten och farmakokinetiken för atezolizumab. Patienterna behandlades med atezolizumab 15 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 3:e vecka (se avsnitt 5.2).

*Subkutan formulering*

Inga studier inriktade på pediatriska patienter har utförts med Tecentriq injektionsvätska, lösning.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Modell för beräknade exponeringsvärden för atezolizumab efter Tecentriq 1875 mg subkutant var 3:e vecka och atezolizumab intravenöst (1200 mg var 3:e vecka intravenöst) i IMscin001-studien visas i tabell 23.

Atezolizumab cykel 1 Ctrough (dvs. pre-dos cykel 2) visade “non-inferiority” av atezolizumab inom Tecentriq injektionsvätska, lösning till intravenöst atezolizumab med en geometrisk medelvärdeskvot (GMR) på 1,05 (90 % KI: 0,88-1,24).

GMR för cykel 1 modellpredikterad för AUC från 0 till 21 dagar (AUC0-21d) var 0,87 (90 % KI: 0,83-0,92).

Maximal systemisk ackumulationskvot efter Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning var 3:e vecka är 2,2.

Modellpredikterad Ctrough och AUC vid steady-state var jämförbar för Tecentriq subkutant och intravenöst atezolizumab (se tabell 223. En farmakokinetisk analys tyder på att steady-state uppnås efter 6 till 9 veckor vid multipel dosering.

**Tabell 23:** **Atezolizumab modellbaserad exponering (geometriskt medelvärde med 5:e-95:e percentilen) efter subkutan eller intravenös administrering av atezolizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parameter** | **Tecentriq subkutant** | **Atezolizumab intravenöst** |
| Ctrough vid steady statea  (mikrogram/ml) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| AUC vid steady statea  (mikrogram/ml•dag) | 6163  (2561 – 11340) | 6107  (3890 – 9334) |

a Modellbaserad exponering baserad på farmakokinetisk populationsanalys

Absorption

Tecentriq injektionsvätska, lösning administreras som en subkutan injektion.

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys av cykel 1-data från den randomiserade delen av IMscin001-studien var den absoluta biotillgängligheten 61 % och den första ordningens absorptionshastighet (Ka) är 0,37 (1/dag).

Atezolizumab geometriskt medelvärde för maximal serumkoncentration (Cmax) var 189 mikrogram/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (Tmax) var 4,5 dagar.

Distribution

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att distributionsvolymen för centralt kompartment är 3,28 liter och volymen vid steady-state är 6,91 liter i en genomsnittlig patient.

Metabolism

Atezolizumabs metabolism har inte studerats specifikt. Antikroppar elimineras huvudsakligen genom katabolism.

Eliminering

En farmakokinetisk populationsanalys indikerar att clearance av atezolizumab är 0,200 liter/dag och den normala terminala halveringstiden är 27 dagar.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetik och ålder för exponerings-responsanalys (21‑89 år), hade region, etnicitet, nedsatt njurfunktion, milt nedsatt leverfunktion, nivå på PD-L1-uttryck eller ECOG-värde för prestationsförmåga ingen effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Kroppsvikt, kön, positiv ADA-status, albuminnivåer och tumörbörda har en statistiskt signifikant, men inte klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för atezolizumab. Ingen dosjustering rekommenderas.

*Äldre*

Inga studier specifikt inriktade på äldre patienter har utförts med atezolizumab. Hur åldern påverkade atezolizumabs farmakokinetik utvärderades i en farmakokinetisk populationsanalys. Åldern identifierades inte som en signifikant kovariat som påverkar farmakokinetiken för intravenöst atezolizumab, baserat på patienter i ett åldersintervall mellan 21-89 år (n=472) och en medianålder på 62 år. Ingen kliniskt relevant skillnad med avseende på atezolizumabs farmakokinetik observerades mellan patienter < 65 år (n=274), patienter mellan 65‑75 år (n=152) och patienter > 75 år (n=46) (se avsnitt 4.2).

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i farmakokinetiken för subkutant atezolizumab hos patienter < 65 år (n=138), patienter mellan 65-75 år (n=89) och patienter i åldern > 75 år (n=19).

*Pediatrisk population*

De farmakokinetiska resultaten från en öppen multicenterstudie i tidig fas som utfördes med pediatriska (< 18 år, n=69) och unga vuxna patienter (18-30 år, n=18) visar att clearence och distributionsvolym för intravenöst atezolizumab var jämförbar mellan pediatriska patienter som fick 15 mg/kg kroppsvikt och unga vuxna patienter som fick 1200 mg intravenöst atezolizumab var 3:e vecka vid normalisering efter kroppsvikt med en trend för lägre exponering hos pediatriska patienter vartefter kroppsvikten minskade. Dessa skillnader förknippades inte med en minskning av koncentrationerna av atezolizumab under den terapeutiska målexponeringen. Data för barn < 2 år är begränsade och därför kan inga definitiva slutsatser dras.

Inga studier inriktade på pediatriska patienter har utförts med Tecentriq injektionsvätska, lösning.

*Nedsatt njurfunktion*

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen identifierades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av intravenöst atezolizumab hos patienter med milt (estimeradglomerulär filtrationshastighet [eGFR] 60 till 89 ml/min/1,73 m2; n=208) eller måttligt (eGFR 30 till 59 ml/min/1,73 m2; n=116) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal (eGFR större eller lika med 90 ml/min/1,73 m2; n=140) njurfunktion. Endast ett fåtal patienter hade svårt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m2; n=8) (se avsnitt 4.2). Effekten av svårt nedsatt njurfunktion på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

Inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av subkutant atezolizumab identifierades hos patienter med milt (eGFR 60 till 89 ml/min/1,73 m2; n=111) eller måttligt (eGFR 30 till 59 ml/min/1,73 m2; n=32) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal (eGFR större eller lika med 90 ml/min/1,73 m2; n=103) njurfunktion.

*Nedsatt leverfunktion*

Inga studier inriktade på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts med atezolizumab. I den farmakokinetiska populationsanalysen observerades inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på clearance av intravenöst eller subkutant administrerat atezolizumab hos patienter med milt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 × till 1,5 × ULN och oavsett ASAT-värde) eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin  ≤  ULN och ASAT  ≤ ULN). Inga data finns för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (bilirubin >3 x ULN och oavsett ASAT-värde). Nedsatt leverfunktion definierades enligt National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Groups (NCI-ODWG) kriterier för nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Effekten av svårt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≥ 3 × ULN och oavsett ASAT-värde) på atezolizumabs farmakokinetik är okänd.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs karcinogena potential.

Mutagenicitet

Inga studier avseende mutagenicitet har utförts för att fastställa atezolizumabs mutagena potential. Monoklonala antikroppar förväntas dock inte förändra DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med atezolizumab. Utvärdering av de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen hos cynomolgusapan inkluderades dock i studien avseende kronisk toxicitet. Administrering av intravenöst atezolizumab varje vecka hos honapor vid en uppskattad AUC på ungefär 6 gånger större än AUC hos patienter som fick rekommenderad dos orsakade en oregelbunden menstruationscykel och brist på nybildade corpora lutea i ovarierna som var reversibel. Det var ingen påverkan på de manliga reproduktionsorganen.

Teratogenicitet

Inga studier avseende reproduktionseffekter eller teratogenicitet hos djur har utförts med atezolizumab. Djurstudier har visat att hämning av PD-L1/PD-1-vägen kan leda till immunmedierad avstötning av fostret som utvecklas, och leda till fosterdöd. Administrering av atezolizumab kan orsaka fosterskada, inklusive embryo/fetal dödlighet.

Subkutan formulering

Hyaluronidas återfinns i de flesta vävnader i människokroppen. Icke-kliniska data för rekombinant humant hyaluronidas visar inte några speciella risker för människa baserat på konventionella studier avseende toxicitet vid upprepad dosering inklusive säkerhetsfarmakologiska effektmått. Reproduktionstoxikologiska studier med rHuPH20 visade embryofetal toxicitet hos möss vid hög systemisk exponering, men visade inte teratogen potential.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

L-histidin

Ättiksyra

L-metionin

Polysorbat 20 (E 432)

Sackaros

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

I avsaknad av blandbarhetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

**6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Beredd spruta

Efter överföring från injektionsflaskan till sprutan är Tecentriq injektionsvätska, lösning fysiskt och kemiskt stabil i upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 8 timmar vid ≤ 30 °C i dämpat dagsljus och från tiden för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör lösningen användas omedelbart efter att den överförts från injektionsflaskan till sprutan eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte beredning gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter beredning av sprutan, se avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av Typ I-glas med butylgummipropp och en aluminiumförslutning med ett lila snäpplock av plast innehållande 15 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek om en injektionsflaska.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Beredning av sprutan

Tecentriq injektionsvätska, lösning ska inspekteras visuellt för att säkerställa att inga partiklar eller missfärgning finns innan administrering.

Tecentriq injektionsvätska, lösning är en lösning som är färdig att användas och ska INTE spädas eller blandas med andra läkemedel. Får ej skakas.

Tecentriq injektionsvätska, lösning är endast för engångsbruk och ska beredas av sjukvårdspersonal.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq injektionsvätska, lösning och polypropylen (PP), polykarbonat (PC), rostfritt stål (SS), polyvinylklorid (PVC) och polyuretan (PU).

Tecentriq injektionsvätska, lösning innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel.

• Ta fram injektionsflaskan från kylskåpet där den förvarats och låt lösningen bli rumstempererad.

• Dra upp hela innehållet av Tecentriq injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan med en steril spruta och överföringsnål (18 G rekommenderas).

• Ta bort överföringsnålen och anslut ett infusionsset för subkutan injektion (t.ex. vingförsett/fjäril) som innehåller en 23-25G injektionsnål av rostfritt stål. Använd ett infusionsset för subkutan injektion med kvarvarande volym som INTE överskrider 0,5 ml för administrering.

• Fyll det subkutana infusionssetet med läkemedelslösningen för att eliminera luft i infusionsslangen och stoppa innan vätskan når nålen.

• Säkerställ att sprutan innehåller exakt 15 ml av lösningen efter att den fyllts och avlägsna eventuell överflödig volym från sprutan.

• Administrera omedelbart för att undvika att nålen täpps till. Spara INTE den beredda sprutan som har anslutits till det redan fyllda infusionssetet för subkutan injektion.

Om dosen inte ska administreras omedelbart, se “Förvaring av sprutan” nedan.

Förvaring av sprutan

• Om dosen inte ska administreras omedelbart, säkerställ aseptiska förhållanden för att dra upp hela innehållet av Tecentriq injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan till sprutan för att säkerställa dosvolymen (15 ml) och fyllningsvolymen för infusionssetet för subkutan injektion. Ersätt överföringsnålen med ett förslutninglock för sprutan. Vid förvaring, anslut INTE ett infusionsset för subkutan injektion.

• Om sprutan förvaras i kylskåp, låt sprutan bli rumstempererad före administrering.

Destruktion

Utsläpp av Tecentriq i miljön bör minimeras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1220/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 25 april 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
SCHWEIZ

och

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

TYSKLAND

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

• på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

• när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av Tecentriq i varje medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella myndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och format samt kommunikationsplanen, distributionsformen och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka medvetenheten samt ge information om tecken och symtom på viktiga identifierade risker med atezolizumab, vilket innefattar vissa immunmedierade biverkningar, infusionsrelaterade reaktioner och hur man hanterar dem.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i de medlemsländer där Tecentriq marknadsförs säkerställa att all sjukvårdpersonal och alla patienter/vårdare som förväntas ordinera eller använda Tecentriq förses med följande utbildningsmaterial:

• Patientkort

**Patientkortet** ska innehålla följande huvudsakliga budskap:

• Kortfattad introduktion av atezolizumab (indikation och syfte med patientkortet)

• Information om att atezolizumab kan orsaka allvarliga biverkerkningar under eller efter behandling och att dessa måste behandlas omedelbart.

• Beskrivning av huvudsakliga tecken och symtom av följande säkerhetsrisker och en påminnelse om vikten av att direkt meddela sin behandlande läkare om symtom uppkommer, kvarstår eller förvärras:

- Immunmedierad hepatit

- Immunmedierad pneumonit

- Immunmedierad kolit

- Immunmedierad pankreatit

- Immunmedierad endokrinopati (diabetes mellitus typ I, hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksinsufficiens och hypofysit)

- Immunmedierade neuropatier (Guillain-Barrés syndrom, Myasteniskt syndrom / Myasthenia gravis, facialispares)

- Immunmedierad myelit

- Immunmedierad meningoencefalit

- Immunmedierad myokardit

- Immunmedierad nefrit

- Immunmedierad myosit

- Immunmedierade sjukdomar i perikardiet

- Hemofagocyterande lymfohistiocytos

- Infusionsrelaterade reaktioner

• Varningsmeddelande till patienter om vikten av att konsultera sin läkare omedelbart om de utvecklar något av ovan tecken eller symtom och vikten av att inte försöka behandla sig själv.

• Påminnelse om att alltid bära med sig patientkortet och att visa det för all sjukvårdspersonal som ger dem vård.

• I patientkortet ska också uppmanas att ange kontaktuppgifter till läkaren och det ska inkludera ett varningsmeddelande till all sjukvårdspersonal som någon gång behandlar patienten, även vid akut behandling,att patienten behandlas med Tecentriq.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

**A**. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

atezolizumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje 14 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 840 mg atezolizumab

Efter spädning ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: L-histidin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska/lösning

840 mg/14 ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning

För intravenös användning efter spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Skaka inte injektionsflaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1220/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

atezolizumab

Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning efter spädning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

840 mg/14 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

atezolizumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje 20 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 1200 mg atezolizumab

Efter spädning ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: L-histidin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska/lösning

1200 mg/20 ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning

För intravenös användning efter spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Skaka inte injektionsflaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1220/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

atezolizumab

Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning efter spädning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1200 mg/20 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning

atezolizumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En injektionsflaska innehåller 1875 mg atezolizumab i 15 ml lösning

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), L-histidin, ättiksyra, L-metionin, polysorbat 20, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

1875 mg/15  ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning

Endast för subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Skaka inte injektionsflaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1220/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning

atezolizumab

Endast för subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Endast för subkutan användning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1875 mg/15 ml

**6. ÖVRIGT**

**B**. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Tecentriq 840 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning**

**Tecentriq 1200 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning**

atezolizumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

• Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

• Det är viktigt att du har med dig patientkortet under behandlingen.

• Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.

• Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tecentriq är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du får Tecentriq

3. Hur Tecentriq ges

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Tecentriq ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Tecentriq är och vad det används för**

**Vad Tecentriq är**

Tecentriq är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen atezolizumab.

• Atezolizumab tillhör en grupp av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

• En monoklonal antikropp är en typ av protein som är utformad för att känna igen och binda till specifika mål i kroppen.

• Denna antikropp kan hjälpa ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

**Vad Tecentriq används för**

Tecentriq används för att behandla vuxna med:

• En typ av cancer i urinblåsan, så kallat urotelialt karcinom

• En typ av lungcancer, så kallad icke-småcellig lungcancer

• En typ av lungcancer, så kallad småcellig lungcancer

• En typ av bröstcancer, så kallad trippelnegativ bröstcancer

• En typ av levercancer, så kallat hepatocellulärt karcinom

Patienter kan få Tecentriq när cancern har spridit sig till andra delar av kroppen eller har kommit tillbaka efter tidigare behandling.

Patienter kan få Tecentriq när lungcancern inte har spridit sig till andra delar av kroppen och behandling ges då efter kirurgi och cytostatikabehandling. Behandling efter kirurgi kallas adjuvant behandling.

Tecentriq kan ges i kombination med andra cancerläkemedel. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för de andra cancerläkemedlen som du eventuellt får. Om du har några frågor om dessa läkemedel, fråga din läkare.

**Hur Tecentriq fungerar**

Tecentriq verkar genom att binda till ett specifikt protein i din kropp som kallas programmerad-död-ligand 1 (PD-L1). Detta protein trycker ner kroppens immunsystem, och skyddar därmed cancerceller från att attackeras av immunceller. Genom att binda till proteinet hjälper Tecentriq ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

**2. Vad du behöver veta innan du får** **Tecentriq**

**Du kan inte få Tecentriq:**

• om du är allergisk mot atezolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq om du:

• har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)

• har fått veta att cancern har spridit sig till din hjärna

• tidigare har haft lunginflammation (pneumonit)

• har eller har haft kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)

• har humant immunbristvirusinfektion (HIV) eller har fått immunbristsyndrom (AIDS)

• har en kardiovaskulär (hjärt) sjukdom eller blodsjukdom eller skador på organ på grund av otillräckligt blodflöde

• har haft allvarliga biverkningar på grund av andra behandlingar med antikroppar som hjälper ditt immunsystem att bekämpa cancer

• har fått läkemedel för att stimulera ditt immunsystem

• har fått läkemedel för att hämma ditt immunsystem

• har fått ett levande försvagat vaccin

• har fått läkemedel för att behandla infektioner (antibiotika) under de senaste två veckorna

Tecentriq verkar på ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i delar av din kropp. Risken för dessa biverkningar kan vara högre om du redan har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen attackerar sina egna celler). Du kan också uppleva att din autoimmuna sjukdom blossar upp mer frekvent, i de flesta fall är detta lindrigt.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

Tecentriq kan orsaka vissa biverkningar som du måste berätta för din läkare om omedelbart. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av symtomen nedan:

• lunginflammation (pneumonit): symtomen kan inkludera ny eller förvärrad hosta, andnöd och bröstsmärtor

• leverinflammation (hepatit): symtomen kan inkludera gulfärgning av huden eller ögonen, illamående, kräkningar, blödningar eller att du lätt får blåmärken, mörkfärgad urin och magsmärtor

• inflammation i tarmarna (kolit): symtomen kan inkludera diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), blod i avföringen och magsmärtor

• inflammation i sköldkörteln (tyreoidea), binjurarna eller hypofysen (hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt eller hypofysit): symtom kan inkludera trötthet, viktminskning, viktökning, humörsvängningar, håravfall, förstoppning, yrsel, huvudvärk, ökad törst, behöva urinera oftare och påverkad syn

• typ 1-diabetes, inklusive ett allvarligt, ibland livshotande problem beroende på surt blod orsakat av diabetes (diabetesketoacidos): symtomen kan inkludera att du känner dig hungrigare och törstigare än vanligt, behöver urinera oftare, viktminskning, trötthet eller svårigheter att tänka klart, andedräkt som luktar sött eller fruktigt, en söt eller metallisk smak i munnen eller en annorlunda lukt från urin eller svett, illamående eller kräkning, magsmärtor och djup eller snabb andning

• inflammation i hjärnan (encefalit) eller inflammation i membranen runt ryggraden och hjärnan (meningit): symtomen kan inkludera stelhet i nacken, huvudvärk, feber, frossa, kräkningar, att ögonen blir ljuskänsliga, förvirring och sömnighet

• inflammation i eller problem med nerverna (neuropati): symtomen kan inkludera svaghet i arm- och benmusklerna eller ansiktsmusklerna, dubbelseende, svårigheter med att tala och tugga, domningar och stickningar i händerna och fötterna

• inflammation i ryggmärgen (myelit): symtomen kan inkludera smärta, onormala känslor som domningar, stickningar, kyla eller brännande känsla, svaghet i armar eller ben och besvär från urinblåsa och tarm

• inflammation i bukspottkörteln (pankreatit): symtomen kan inkludera magsmärtor, illamående och kräkningar

• inflammation i hjärtmuskeln (myokardit): symtomen kan inkludera andnöd, minskad ork vid ansträngning, trötthet, bröstsmärtor, svullnad i anklar eller ben, oregelbundna hjärtslag och svimning

• inflammation i njurarna (nefrit): symtomen kan inkludera förändringar av urinproduktionen och urinens färg, smärta i bäckenet, svullnad i kroppen och kan leda till njursvikt

• inflammation i muskler (myosit): symtomen kan inkludera muskelsvaghet, trötthet efter att ha gått eller stått, snubbla eller falla och svårigheter att svälja eller andas

• svåra reaktioner kopplade till infusionen, inklusive allvarliga allergiska reaktioner (händelser som inträffar under infusionen eller inom en dag efter infusionen) kan inkludera feber, frossa, andnöd och ansiktsrodnad.

• svåra hudreaktioner (SCARs): som kan inkludera utslag, klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet): symtomen är liknande de för myokardit och kan inkludera bröstsmärtor (vanligtvis över bröstets framsida, en skarp smärta som förvärras vid djup andning och som förbättras om du sitter upp och lutar dig framåt i händelse av inflammation i hjärtsäcken), hosta, oregelbundna hjärtslag, svullnad i anklar, ben eller buken, andnöd, trötthet och svimning

• ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom (hemofagocyterande lymfohistiocytos): symtomen kan inkludera förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, andningsproblem, lätt att få blåmärken, njuravvikelser och hjärtproblem

Om du upplever något av symtomen ovan, tala omedelbart om det för din läkare.

Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel. Din läkare kan:

• ge dig andra läkemedel för att förhindra komplikationer och minska symtomen

• fördröja tiden till nästa dos Tecentriq

• avbryta din behandling med Tecentriq.

**Provtagning och kontroller**

Före behandlingen kommer din läkare att kontrollera ditt allmänna hälsotillstånd. Du kommer också få lämna blodprov under behandlingen.

**Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Detta beror på att säkerheten och effekten av Tecentriq inte har fastställts i denna åldersgrupp.

**Andra läkemedel och Tecentriq**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel som du kan köpa utan recept, inklusive naturläkemedel.

**Graviditet och preventivmedel**

• Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

• Du kommer inte behandlas med Tecentriq om du är gravid, om inte din läkare bedömer att det är nödvändigt. Detta på grund av att effekterna av Tecentriq hos gravida kvinnor inte är känd – det är möjligt att det kan skada ditt ofödda barn.

• Om det är möjligt för dig att bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel:

- medan du behandlas med Tecentriq och

- i 5 månader efter den sista dosen.

• Om du blir gravid medan du behandlas med Tecentriq, berätta det för din läkare.

**Amning**

Det är inte känt om Tecentriq passerar över i bröstmjölk. Fråga din läkare om du bör sluta amma eller om du bör avbryta behandlingen med Tecentriq.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Tecentriq har en liten påverkan på din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Om du känner dig trött, kör inte bil eller använd maskiner förrän du känner dig bättre.

**Tecentriq innehåller polysorbat (E 432)**

Tecentriq 840 mg innehåller 5,6 mg polysorbat 20 i varje 14 ml dos, vilket motsvarar 0,4 mg/ml. Tecentriq 1 200 mg innehåller 8,0 mg polysorbat 20 i varje 20 ml dos, vilket motsvarar 0,4 mg/ml. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

**Patientkort**

Viktig information från denna bipacksedel återfinns i patientkortet som du fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller patientkortet och visar det för din partner eller vårdare.

**3. Hur Tecentriq ges**

Du kommer att få Tecentriq av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling på ett sjukhus eller en klinik.

Det finns två olika typer (formuleringar) av Tecentriq:

• den ena ges som infusion i en ven (intravenös infusion)

• den andra ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

Din läkare kan överväga att byta din intravenösa behandling med Tecentriq till subkutan behandling med Tecentriq (eller tvärtom) om det anses lämpligt för dig.

**Hur mycket intravenöst Tecentriq kommer att ges**

Rekommenderad dos är antingen:

• 840 milligram (mg) varannan vecka eller

• 1200 milligram (mg) var tredje vecka eller

• 1680 milligram (mg) var fjärde vecka.

**Hur intravenöst Tecentriq ges**

Tecentriq ges som dropp i en ven (en intravenös infusion).

Din första infusion kommer att ges under 60 minuter.

• Din läkare kommer att övervaka dig noggrant under den första infusionen.

• Om du inte får någon infusionsreaktion under den första infusionen kommer nästa infusion att ges under 30 minuter.

**Hur länge behandlingen varar**

Din läkare kommer fortsätta att ge dig Tecentriq tills du inte längre har någon nytta av det. Behandlingen kan dock avbrytas om biverkningarna blir för svåra.

**Om du missar en dos av Tecentriq**

Om du missar en planerad behandling, boka omedelbart in en ny. För att behandlingen ska ge full effekt är det mycket viktigt att du fortsätter att få infusionerna.

**Om du slutar att få Tecentriq**

Sluta inte med behandlingen med Tecentriq utan att ha diskuterat detta med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av biverkningarna nedan eller om de blir värre. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel.

**Tecentriq använt ensamt**

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Tecentriq då det används ensamt:

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

• feber

• illamående

• kräkningar

• känsla av extrem trötthet eller att inte ha någon energi

• brist på energi

• kliande hud

• diarré

• ledvärk

• hudutslag

• aptitförlust

• andnöd

• urinvägsinfektion

• ryggsmärta

• hosta

• huvudvärk

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

• lunginflammation (pneumonit)

• låga syrenivåer, som kan orsaka andnöd som en konsekvens av lunginflammation (hypoxi)

• magsmärtor

• smärta i muskler och ben

• leverinflammation

• förhöjda leverenzymer (visas vid provtagning), vilket kan vara ett tecken på leverinflammation

• svårigheter att svälja

• blodprov som visar låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremi)

• lågt blodtryck (hypotoni)

• underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)

• reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet (infusionsrelaterad reaktion, hypersensitivitet, cytokinfrisättningssyndrom eller anafylaxi)

• influensaliknande sjukdom

• frossa

• inflammation i tarmarna

• låga nivåer av blodplättar som kan göra att du lättare får blåmärken eller blöder (trombocytopeni)

• högt blodsocker

• förkylning (nasofaryngit)

• smärta i munnen och svalget eller muntorrhet

• torr hud

• onormalt njurprov (möjlig skada på njurarna)

• överaktiv sköldkörtel (hypertyreos)

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet)

• nervskada som kan leda till domningar, smärta och/eller förlorad rörelseförmåga (perifer neuropati)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

• inflammation i bukspottkörteln

• domningar eller förlamning, vilket kan vara tecken på Guillain-Barré syndrom

• inflammation i membranen runt ryggmärgen och hjärnan

• låga nivåer av binjurehormoner

• typ 1-diabetes (inklusive diabetesketoacidos)

• inflammation i muskler (myosit)

• röda, torra, fjällande fläckar av förtjockad hud (psoriasis)

• njurinflammation

• klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen som kan bli svåra (svåra hudreaktioner)

• inflammation i hypofysen som sitter i den nedre delen av hjärnan

• förhöjt kreatininfosfokinas i blodet (visas i blodprov), vilket kan vara ett tecken på inflammation i muskler eller hjärtat

• hudförändringar på något ställe på kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunning, klåda och smärta (lichensjukdomar)

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

• inflammation i hjärtmuskeln

• myastenia gravis, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet

• inflammation i ögat (uveit)

• hemofagocyterande lymfohistiocytos, ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom

• inflammation i ryggmärgen (myelit)

• svaghet i ansiktsnerver och ansiktsmuskler (ansiktsförlamning)

• glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

**Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

• inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.

• brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

**Tecentriq använt i kombination med cancerläkemedel**

Följande biverkningar har rapporteras i kliniska studier där Tecentriq givits i kombination med cancerläkemedel:

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

• lågt antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet

• lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber, vilket kan öka risken för infektion (neutropeni, leukopeni)

• lågt antal trombocyter, vilket kan göra att du lättare får blåmärken eller blödningar (trombocytopeni)

• förstoppning

• nervskador som resulterar i eventuella domningar, smärta och/eller förlust av motoriskfunktion (perifer neuropati)

• underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)

• aptitförlust

• andnöd

• diarré

• illamående

• klåda på huden

• hudutslag

• ledvärk

• känsla av extrem trötthet

• feber

• huvudvärk

• hosta

• smärta i muskler och ben

• kräkning

• ryggvärk

• brist på energi

• lunginfektion

• förkylning (nasofaryngit)

• håravfall

• högt blodtryck (hypertoni)

• svullnad på armar eller ben

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

• blodprov som visar låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremi)

• inflammation i munnen eller läpparna

• heshet (dysfoni)

• låga halter av magnesium (hypomagnesemi), vilket kan orsaka svaghet och muskelkramper, domningar och smärta i armarna och benen

• protein i urinen (proteinuri)

• inflammation i tarmarna

• svimning

• ökade nivåer av leverenzymer (syns i tester) vilket kan vara ett tecken på inflammerad lever

• förändringar av smak (smakrubbning)

• minskade nivåer av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) vilket är associerat med en ökad risk för infektion

• onormala njurfunktionsvärden (möjlig njurskada)

• överaktiv sköldkörtel (hypertyreos)

• yrsel

• reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet (infusionsrelaterad reaktion, hypersensitivitet, cytokinfrisättningssyndrom eller anafylaxi)

• allvarlig infektion i blodet (sepsis)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

• röda, torra, fjällande fläckar av förtjockad hud (psoriasis)

• klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen som kan bli svåra (svåra hudreaktioner)

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet)

• inflammation i hypofysen som sitter i den nedre delen av hjärnan

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

• hemofagocyterande lymfohistiocytos, ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom

• svaghet i ansiktsnerver och ansiktsmuskler (ansiktsförlamning)

• glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

• hudförändringar på något ställe på kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunning, klåda och smärta (lichensjukdomar)

**Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

• brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

Om du upplever någon av biverkningarna ovan eller om de förvärras, tala omedelbart om det för din läkare.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Tecentriq ska förvaras**

Tecentriq kommer att förvaras av sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken. Förvaringsbetingelserna är följande:

• Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

• Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

• Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

• Den utspädda lösningen ska inte förvaras mer än 24 timmar vid 2°C - 8°C eller 8 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C), om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

• Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Sjukvårdspersonalen kommer att kassera läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

• Den aktiva substansen är atezolizumab. Varje ml innehåller 60 mg atezolizumab.   
Varje 14 ml injektionsflaska innehåller 840 mg atezolizumab.   
Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 1200 mg atezolizumab.

• Efter spädning ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml.

• Övriga innehållsämnen är L-histidin, koncentrerad ättiksyra, sackaros, polysorbat 20 (E 432) (se avsnitt 2 ”Tecentriq innehåller polysorbat”) och vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Tecentriq är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en klar, färglös till svagt gulaktig vätska.

Tecentriq finns i en förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska av glas.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**Tillverkare**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  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 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 ‑ 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 ‑ 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 ‑ 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 ‑ 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 ‑ 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 ‑ 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 ‑ 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 ‑ 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 ‑ 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 ‑ 6 7039831 |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Spädningsinstruktioner

För rekommenderad dos med 840 mg: 14 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

För rekommenderad dos med 1200 mg: 20 ml Tecentriq koncentrat dras upp från injektionsflaskan och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

För rekommenderad dos med 1680 mg: 28 ml Tecentriq koncentrat dras upp från två injektionsflaskor med Tecentriq 840 mg och späds i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), polyetylen (PE) eller polypropylen (PP) innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Efter spädning ska den slutliga koncentrationen av den utspädda lösningen vara mellan 3,2 och 16,8 mg/ml. För att undvika skumning blandas lösningen genom att påsen vänds försiktigt. När infusionslösningen är färdigberedd bör den användas omedelbart.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte användas.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq och infusionspåsar med produktkontaktytor av PVC, PO, PE eller PP. Inga inkompatibiliteter har heller observerats med inbyggda filtermembran tillverkade av polyetersulfon eller polysulfon eller infusionsset och andra infusionshjälpmedel tillverkade av PVC, PE, polybutadien eller polyeteruretan. Användande av inbyggda filtermembran är valfritt.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i upp till 24 timmar vid ≤ 30°C och i upp till 30 dagar vid 2°C-8°C från tidpunkten för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur (≤ 25 °C), om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Administreringssätt

Tecentriq är avsett för intravenös användning. Infusionen får inte administreras som en intravenös stöt- eller bolusdos.

Den initiala dosen av Tecentriq måste administreras under 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl kan alla efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Administrera inte andra läkemedel genom samma infusionsslang.

Destruktion

Utsläpp av Tecentriq i miljön ska minimeras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Tecentriq 1875 mg injektionsvätska, lösning**

atezolizumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

• Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

• Det är viktigt att du har med dig patientkortet under behandlingen.

• Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.

• Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tecentriq är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du får Tecentriq

3. Hur Tecentriq ges

4. Eventuella biverkningar

5. Hur Tecentriq ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Tecentriq är och vad det används för**

**Vad Tecentriq är**

Tecentriq är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen atezolizumab.

• Atezolizumab tillhör en grupp av läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

• En monoklonal antikropp är en typ av protein som är utformad för att känna igen och binda till specifika mål i kroppen.

• Denna antikropp kan hjälpa ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

**Vad Tecentriq används för**

Tecentriq används för att behandla vuxna med:

• En typ av cancer i urinblåsan, så kallat urotelialt karcinom

• En typ av lungcancer, så kallad icke-småcellig lungcancer

• En typ av lungcancer, så kallad småcellig lungcancer

• En typ av bröstcancer, så kallad trippelnegativ bröstcancer

• En typ av levercancer, så kallat hepatocellulärt karcinom

Patienter kan få Tecentriq när cancern har spridit sig till andra delar av kroppen eller har kommit tillbaka efter tidigare behandling.

Patienter kan få Tecentriq när lungcancern inte har spridit sig till andra delar av kroppen och behandling ges då efter kirurgi och cytostatikabehandling. Behandling efter kirurgi kallas adjuvant behandling.

Tecentriq kan ges i kombination med andra cancerläkemedel. Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för de andra cancerläkemedlen som du eventuellt får. Om du har några frågor om dessa läkemedel, fråga din läkare.

**Hur Tecentriq fungerar**

Tecentriq verkar genom att binda till ett specifikt protein i din kropp som kallas programmerad-död-ligand 1 (PD-L1). Detta protein trycker ner kroppens immunsystem, och skyddar därmed cancerceller från att attackeras av immunceller. Genom att binda till proteinet hjälper Tecentriq ditt immunsystem att bekämpa din cancer.

**2. Vad du behöver veta innan du får** **Tecentriq**

**Du kan inte få Tecentriq:**

• om du är allergisk mot atezolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq om du:

• har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)

• har fått veta att cancern har spridit sig till din hjärna

• tidigare har haft lunginflammation (pneumonit)

• har eller har haft kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)

• har humant immunbristvirusinfektion (HIV) eller har fått immunbristsyndrom (AIDS)

• har en kardiovaskulär (hjärt) sjukdom eller blodsjukdom eller skador på organ på grund av otillräckligt blodflöde

• har haft allvarliga biverkningar på grund av andra behandlingar med antikroppar som hjälper ditt immunsystem att bekämpa cancer

• har fått läkemedel för att stimulera ditt immunsystem

• har fått läkemedel för att hämma ditt immunsystem

• har fått ett levande försvagat vaccin

• har fått läkemedel för att behandla infektioner (antibiotika) under de senaste två veckorna

Tecentriq verkar på ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i delar av din kropp. Risken för dessa biverkningar kan vara högre om du redan har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen attackerar sina egna celler). Du kan också uppleva att din autoimmuna sjukdom blossar upp mer frekvent, i de flesta fall är detta lindrigt.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tecentriq.

Tecentriq kan orsaka vissa biverkningar som du måste berätta för din läkare om omedelbart. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av symtomen nedan:

• lunginflammation (pneumonit): symtomen kan inkludera ny eller förvärrad hosta, andnöd och bröstsmärtor

• leverinflammation (hepatit): symtomen kan inkludera gulfärgning av huden eller ögonen, illamående, kräkningar, blödningar eller att du lätt får blåmärken, mörkfärgad urin och magsmärtor

• inflammation i tarmarna (kolit): symtomen kan inkludera diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), blod i avföringen och magsmärtor

• inflammation i sköldkörteln (tyreoidea), binjurarna eller hypofysen (hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt eller hypofysit): symtom kan inkludera trötthet, viktminskning, viktökning, humörsvängningar, håravfall, förstoppning, yrsel, huvudvärk, ökad törst, behöva urinera oftare och påverkad syn

• typ 1-diabetes, inklusive ett allvarligt, ibland livshotande problem beroende på surt blod orsakat av diabetes (diabetesketoacidos): symtomen kan inkludera att du känner dig hungrigare och törstigare än vanligt, behöver urinera oftare, viktminskning, trötthet eller svårigheter att tänka klart, andedräkt som luktar sött eller fruktigt, en söt eller metallisk smak i munnen eller en annorlunda lukt från urin eller svett, illamående eller kräkning, magsmärtor och djup eller snabb andning

• inflammation i hjärnan (encefalit) eller inflammation i membranen runt ryggraden och hjärnan (meningit): symtomen kan inkludera stelhet i nacken, huvudvärk, feber, frossa, kräkningar, att ögonen blir ljuskänsliga, förvirring och sömnighet

• inflammation i eller problem med nerverna (neuropati): symtomen kan inkludera svaghet i arm- och benmusklerna eller ansiktsmusklerna, dubbelseende, svårigheter med att tala och tugga, domningar och stickningar i händerna och fötterna

• inflammation i ryggmärgen (myelit): symtomen kan inkludera smärta, onormala känslor som domningar, stickningar, kyla eller brännande känsla, svaghet i armar eller ben och besvär från urinblåsa och tarm

• inflammation i bukspottkörteln (pankreatit): symtomen kan inkludera magsmärtor, illamående och kräkningar

• inflammation i hjärtmuskeln (myokardit): symtomen kan inkludera andnöd, minskad ork vid ansträngning, trötthet, bröstsmärtor, svullnad i anklar eller ben, oregelbundna hjärtslag och svimning

• inflammation i njurarna (nefrit): symtomen kan inkludera förändringar av urinproduktionen och urinens färg, smärta i bäckenet, svullnad i kroppen och kan leda till njursvikt

• inflammation i muskler (myosit): symtomen kan inkludera muskelsvaghet, trötthet efter att ha gått eller stått, snubbla eller falla och svårigheter att svälja eller andas

• svåra reaktioner kopplade till injektionen, inklusive allvarliga allergiska reaktioner (händelser som inträffar under injektionen eller inom en dag efter injektionen) kan inkludera feber, frossa, andnöd och ansiktsrodnad.

• svåra hudreaktioner (SCARs): som kan inkludera utslag, klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet): symtomen är liknande de för myokardit och kan inkludera bröstsmärtor (vanligtvis över bröstets framsida, en skarp smärta som förvärras vid djup andning och som förbättras om du sitter upp och lutar dig framåt i händelse av inflammation i hjärtsäcken), hosta, oregelbundna hjärtslag, svullnad i anklar, ben eller buken, andnöd, trötthet och svimning

• ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom (hemofagocyterande lymfohistiocytos): symtomen kan inkludera förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, andningsproblem, lätt att få blåmärken, njuravvikelser och hjärtproblem

Om du upplever något av symtomen ovan, tala omedelbart om det för din läkare.

Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel. Din läkare kan:

• ge dig andra läkemedel för att förhindra komplikationer och minska symtomen

• fördröja tiden till nästa dos Tecentriq

• avbryta din behandling med Tecentriq.

**Provtagning och kontroller**

Före behandlingen kommer din läkare att kontrollera ditt allmänna hälsotillstånd. Du kommer också få lämna blodprov under behandlingen.

**Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år. Detta beror på att säkerheten och effekten av Tecentriq inte har fastställts i denna åldersgrupp.

**Andra läkemedel och Tecentriq**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även läkemedel som du kan köpa utan recept, inklusive naturläkemedel.

**Graviditet och preventivmedel**

• Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

• Du kommer inte behandlas med Tecentriq om du är gravid, om inte din läkare bedömer att det är nödvändigt. Detta på grund av att effekterna av Tecentriq hos gravida kvinnor inte är känd – det är möjligt att det kan skada ditt ofödda barn.

• Om det är möjligt för dig att bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel:

- medan du behandlas med Tecentriq och

- i 5 månader efter den sista dosen.

• Om du blir gravid medan du behandlas med Tecentriq, berätta det för din läkare.

**Amning**

Det är inte känt om Tecentriq passerar över i bröstmjölk. Fråga din läkare om du bör sluta amma eller om du bör avbryta behandlingen med Tecentriq.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Tecentriq har en liten påverkan på din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Om du känner dig trött, kör inte bil eller använd maskiner förrän du känner dig bättre.

**Tecentriq innehåller polysorbat (E 432)**

Detta läkemedel innehåller 9 mg polysorbat 20 i varje 15 ml dos, vilket motsvarar 0,6 mg/ml. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

**Patientkort**

Viktig information från denna bipacksedel återfinns i patientkortet som du fått av din läkare. Det är viktigt att du behåller patientkortet och visar det för din partner eller vårdare.

**3. Hur Tecentriq ges**

Du kommer att få Tecentriq av en läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Det finns två olika typer (formuleringar) av Tecentriq:

• den ena ges som infusion i en ven (intravenös infusion)

• den andra ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

Din läkare kan överväga att byta din subkutana behandling med Tecentriq till intravenös behandling med Tecentriq (eller tvärtom) om det anses lämpligt för dig.

**Hur mycket subkutant Tecentriq kommer att ges**

Rekommenderad dos av Tecentriq injektionsvätska, lösning är 1875 mg var tredje vecka.

**Hur subkutant Tecentriq ges**

Tecentriq ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

• Injektionerna ges i låret under cirka 7 minuter

• Injektionsstället alterneras mellan vänster och höger lår

• Din läkare eller sjuksköterska kommer att se till att injektionen ges på ett nytt ställe (minst 2,5 cm från varje tidigare injektionsställe) och där huden inte är röd, har blåmärken, är öm eller hård

• Olika injektionsställen ska användas för andra läkemedel

**Hur länge behandlingen varar**

Din läkare kommer fortsätta att ge dig Tecentriq tills du inte längre har någon nytta av det. Behandlingen kan dock avbrytas om biverkningarna blir för svåra.

**Om du missar en dos av Tecentriq**

Om du missar en planerad behandling, boka omedelbart in en ny. För att behandlingen ska ge full effekt är det mycket viktigt att du fortsätter att få injektionerna.

**Om du slutar att få Tecentriq**

Sluta inte med behandlingen med Tecentriq utan att ha diskuterat detta med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan effekten av läkemedlet upphöra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av biverkningarna nedan eller om de blir värre. De kan uppkomma veckor eller månader efter din sista dos. Försök inte att behandla dig själv med andra läkemedel.

**Tecentriq använt ensamt**

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Tecentriq då det används ensamt:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

• feber

• illamående

• kräkningar

• känsla av extrem trötthet eller att inte ha någon energi

• brist på energi

• kliande hud

• diarré

• ledvärk

• hudutslag

• aptitförlust

• andnöd

• urinvägsinfektion

• ryggsmärta

• hosta

• huvudvärk

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

• lunginflammation (pneumonit)

• låga syrenivåer, som kan orsaka andnöd som en konsekvens av lunginflammation (hypoxi)

• magsmärtor

• smärta i muskler och ben

• leverinflammation

• förhöjda leverenzymer (visas vid provtagning), vilket kan vara ett tecken på leverinflammation

• svårigheter att svälja

• blodprov som visar låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremi)

• lågt blodtryck (hypotoni)

• underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)

• reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet (infusionsrelaterad reaktion, hypersensitivitet, cytokinfrisättningssyndrom eller anafylaxi)

• influensaliknande sjukdom

• frossa

• inflammation i tarmarna

• låga nivåer av blodplättar som kan göra att du lättare får blåmärken eller blöder (trombocytopeni)

• högt blodsocker

• förkylning (nasofaryngit)

• smärta i munnen och svalget eller muntorrhet

• torr hud

• onormalt njurprov (möjlig skada på njurarna)

• överaktiv sköldkörtel (hypertyreos)

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet)

• lokal reaktion vid injektionsstället

• nervskada som kan leda till domningar, smärta och/eller förlorad rörelseförmåga (perifer neuropati)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

• inflammation i bukspottkörteln

• domningar eller förlamning, vilket kan vara tecken på Guillain-Barré syndrom

• inflammation i membranen runt ryggmärgen och hjärnan

• låga nivåer av binjurehormoner

• typ 1-diabetes (inklusive diabetesketoacidos)

• inflammation i muskler (myosit)

• röda, torra, fjällande fläckar av förtjockad hud (psoriasis)

• njurinflammation

• klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen som kan bli svåra (svåra hudreaktioner)

• inflammation i hypofysen som sitter i den nedre delen av hjärnan

• förhöjt kreatininfosfokinas i blodet (visas i blodprov), vilket kan vara ett tecken på inflammation i muskler eller hjärtat

• hudförändringar på något ställe på kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunning, klåda och smärta (lichensjukdomar)

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

• inflammation i hjärtmuskeln

• myastenia gravis, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet

• inflammation i ögat (uveit)

• hemofagocyterande lymfohistiocytos, ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom

• inflammation i ryggmärgen (myelit)

• svaghet i ansiktsnerver och ansiktsmuskler (ansiktsförlamning)

• glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

**Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

• inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.

• brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

**Tecentriq använt i kombination med cancerläkemedel**

Följande biverkningar har rapporteras i kliniska studier där Tecentriq givits i kombination med cancerläkemedel:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

• lågt antal röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet

• lågt antal vita blodkroppar med eller utan feber, vilket kan öka risken för infektion (neutropeni, leukopeni)

• lågt antal trombocyter, vilket kan göra att du lättare får blåmärken eller blödningar (trombocytopeni)

• förstoppning

• nervskador som resulterar i eventuella domningar, smärta och/eller förlust av motoriskfunktion (perifer neuropati)

• underaktiv sköldkörtel (hypotyreos)

• aptitförlust

• andnöd

• diarré

• illamående

• klåda på huden

• hudutslag

• ledvärk

• känsla av extrem trötthet

• feber

• huvudvärk

• hosta

• smärta i muskler och ben

• kräkning

• ryggvärk

• brist på energi

• lunginfektion

• förkylning (nasofaryngit)

• håravfall

• högt blodtryck (hypertoni)

• svullnad på armar eller ben

**Vanliga (**kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

• blodprov som visar låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller natrium (hyponatremi)

• inflammation i munnen eller läpparna

• heshet (dysfoni)

• låga halter av magnesium (hypomagnesemi), vilket kan orsaka svaghet och muskelkramper, domningar och smärta i armarna och benen

• protein i urinen (proteinuri)

• inflammation i tarmarna

• svimning

• ökade nivåer av leverenzymer (syns i tester) vilket kan vara ett tecken på inflammerad lever

• förändringar av smak (smakrubbning)

• minskade nivåer av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar) vilket är associerat med en ökad risk för infektion

• onormala njurfunktionsvärden (möjlig njurskada)

• överaktiv sköldkörtel (hypertyreos)

• yrsel

• reaktioner relaterade till infusionen av läkemedlet (infusionsrelaterad reaktion, hypersensitivitet, cytokinfrisättningssyndrom eller anafylaxi)

• allvarlig infektion i blodet (sepsis)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

• röda, torra, fjällande fläckar av förtjockad hud (psoriasis)

• klåda, blåsor i huden, flagning eller sår och/eller sår i munnen, eller i slemhinnan i näsan, halsen eller könsorganen som kan bli svåra (svåra hudreaktioner)

• inflammation i hjärtsäcken, i vissa fall med ansamling av vätska i hjärtsäcken (sjukdomar i perikardiet)

• inflammation i hypofysen som sitter i den nedre delen av hjärnan

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

• hemofagocyterande lymfohistiocytos, ett tillstånd då immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kallas histiocyter och lymfocyter som kan orsaka olika symtom

• svaghet i ansiktsnerver och ansiktsmuskler (ansiktsförlamning)

• glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

• hudförändringar på något ställe på kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunning, klåda och smärta (lichensjukdomar)

**Andra biverkningar som har rapporterats med okänd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

• brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

Om du upplever någon av biverkningarna ovan eller om de förvärras, tala omedelbart om det för din läkare.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Tecentriq ska förvaras**

Tecentriq kommer att förvaras av sjukvårdspersonalen på sjukhuset eller kliniken. Förvaringsbetingelserna är följande:

• Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

• Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

• Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

• Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Sjukvårdspersonalen kommer att kassera läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

• Den aktiva substansen är atezolizumab. Varje ml innehåller 125 mg atezolizumab.   
En injektionsflaska med 15 ml lösning innehåller 1875 mg atezolizumab.

• Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-metionin, ättiksyra, sackaros, polysorbat 20 (E 432) (se avsnitt 2 ”Tecentriq innehåller polysorbat), rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20) och vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Tecentriq är en injektionsvätska, lösning. Det är en klar, färglös till svagt gulaktig vätska.

Tecentriq finns i en förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska av glas.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

**Tillverkare**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  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 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 ‑ 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 ‑ 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 ‑ 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 ‑ 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 ‑ 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 ‑ 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 ‑ 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 ‑ 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 ‑ 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 ‑ 6 7039831 |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera injektionsflaskans märkning för att säkerställa att korrekt beredningsform (intravenös eller subkutan) ges till patienten och överensstämmer med förskrivet läkemedel.

Tecentriq injektionsvätska, lösning ska inspekteras visuellt för att säkerställa att det inte finns några partiklar eller missfärgning före administrering.

Tecentriq injektionsvätska, lösning är en lösning som är färdig att användas och som INTE ska spädas eller blandas med andra läkemedel.

Tecentriq injektionsvätska, lösning är avsedd för engångsanvändning och ska beredas av sjukvårdspersonal.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Tecentriq injektionsvätska, lösning och polypropylen (PP), polykarbonat (PC), rostfritt stål (SS), polyvinylklorid (PVC) och polyuretan (PU).

Förberedelse av sprutan

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör Tecentriq injektionsvätska, lösning användas omedelbart efter att den överförts från injektionsflaskan till sprutan eftersom läkemedlet inte innehåller några antimikrobiella konserveringsmedel eller bakteriostatiska medel.

• Ta ut injektionsflaskan från kylskåpet där den förvarats och låt lösningen bli rumstempererad.

• Dra upp hela innehållet av Tecentriq injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan med en steril spruta och överföringsnål (18 G rekommenderas).

• Ta bort överföringsnålen och anslut ett infusionsset för subkutan injektion (t.ex. vingförsett/fjäril) som innehåller en 23-25G injektionsnål av rostfritt stål. Använd ett infusionsset för subkutan injektion med kvarvarande volym som INTE överskrider 0,5 ml för administrering.

• Fyll den subkutana infusionsslangen med läkemedelslösningen för att eliminera luft i infusionsslangen och avbryt innan vätskan når nålen.

• Säkerställ att sprutan innehåller exakt 15 ml av lösningen efter att den fyllts och avlägsna eventuell överflödig volym från sprutan.

• Administrera omedelbart för att undvika att nålen täpps till. Spara INTE den beredda sprutan som har anslutits till det redan fyllda infusionssetet för subkutan injektion.

Om läkemedlet inte administreras omedelbart, se under ”Förvaring av sprutan” nedan.

Förvaring av sprutan

• Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, om inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

• Om dosen inte ska administreras omedelbart, säkerställ aseptiska förhållanden för att dra upp hela innehållet av Tecentriq injektionsvätska, lösning från injektionsflaskan till sprutan för att säkerställa dosvolymen (15 ml) och fyllningsvolymen för infusionssetet för subkutan injektion. Ersätt överföringsnålen med ett skyddslock för sprutan. Vid förvaring, anslut INTE ett infusionsset för subkutan injektion.

• Den beredda sprutan kan förvaras i upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 8 timmar vid ≤ 30 °C i dämpat dagsljus och från tiden för beredning.

• Om sprutan förvaras i kylskåp, låt sprutan bli rumstempererad före administrering.

Administreringssätt

Tecentriq injektionsvätska, lösning är inte avsedd för intravenös administrering och ska enbart ges som en subkutan injektion.

Innan administrering, ta ut Tecentriq injektionsvätska, lösning från förvaringen i kylskåpet och låt lösningen nå rumstemperatur. För användar- och hanteringsinstruktioner för Tecentriq injektionsvätska, lösning innan administrering, se avsnitt 6.6 i produktresumén.

Administrera 15 ml av Tecentriq injektionslösning subkutant i låret under ungefär 7 minuter. Det rekommenderas att ett subkutant infusionsset (t.ex. vingförsett/fjäril) används. Administrera INTE lösningen som finns kvar i slangen till patienten.

Injektionsstället ska endast alterneras mellan vänster och höger lår. Nya injektioner ska ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där huden är röd, har blåmärken, är öm eller hård. Under behandlingstiden med Tecentriq subkutan formulering ska andra läkemedel för subkutan administrering helst injiceras på andra injektionsställen.

Destruktion

Utsläpp av Tecentriq i miljön ska minimeras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.