

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et 20 ml hætteglas med koncentrat indeholder 1200 mg atezolizumab*

Efter fortynding (se pkt. 6.6), skal den endelige koncentration af den fortyndede opløsning være mellem 3,2 og 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret IgG1 anti-programmeret døds-ligand 1 (PD-L1) monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gullig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Uroteliale carcinomer

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk uroteliale carcinomer:

- efter forudgående platinholdig kemoterapi eller
- hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 5\%$ (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekræft

Tecentriq er i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-planocellulært, ikke-småcellet lungekræft. Hos patienter med EGFR mutation eller ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, er behandling med Tecentriq i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin kun indiceret efter behandlingssvigt med relevante targeterede lægemidler (se pkt. 5.1).

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR mutation

eller ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft skal også have fået targeteret behandlinger før end de får Tecentriq (se pkt. 5.1).

Tecentriq er i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-planocellulært, ikke-småcellet lungekræft, som ikke har EGFR mutation eller ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft (se pkt. 5.1).

Småcellet lungekræft

Tecentriq er i kombination med carboplatin og etoposid indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (se pkt. 5.1).

Hepatocellulært carcinom

Tecentriq er i kombination med bevacizumab indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært carcinom, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Tecentriq skal påbegyndes og superviseres af læge med erfaring i behandling af cancer.

PD-L1 test for patienter med urotelialt carcinom

Tidligere ubehandlede patienter med urotelialt carcinom, skal udvælges til behandling baseret på tumor ekspression af PD-L1, som skal bekræftes ved en valideret test (se pkt. 5.1).

Dosering

Tecentriq enkeltstofbehandling

Anbefalet dosis af Tecentriq er 1200 mg administreret intravenøst hver tredje uge.

Tecentriq kombinationsbehandling

Se også produktresuméet for kombinationsprodukterne (se pkt. 5.1).

Førstelinjebehandling af ikke-planocellulært, ikke-småcellet lungekræft

Tecentriq i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin

I induktionsfasen er den anbefalede dosis 1200 mg Tecentriq administreret som intravenøs infusion efterfulgt af bevacizumab, paclitaxel og derefter carboplatin hver 3. uge i fire eller seks serier.

Induktionsfasen efterfølges af en vedligeholdelsesfase uden kemoterapi, hvor 1200 mg Tecentriq efterfulgt af bevacizumab, administreres som intravenøs infusion hver 3. uge.

Tecentriq i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin

I induktionsfasen er den anbefalede dosis 1.200 mg Tecentriq administreret som intravenøs infusion efterfulgt af nab-paclitaxel og carboplatin hver 3. uge i fire eller seks serier. Tecentriq, nab-paclitaxel og carboplatin administreres på dag 1 af hver serie på 21 dage. Nab-paclitaxel administreres også på dag 8 og dag 15.

Induktionsfasen efterfølges af en vedligeholdelsesfase uden kemoterapi, hvor 1.200 mg Tecentriq administreres som intravenøs infusion hver 3. uge.

Førstelinjebehandling af småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie

Tecentriq i kombination med carboplatin og etoposid

I induktionsfasen er den anbefalede dosis 1.200 mg Tecentriq administreret som intravenøs infusion efterfulgt af carboplatin og derefter etoposid administreret som intravenøs infusion på dag 1. Etoposid administreres også som intravenøs infusion på dag 2 og 3. Dette doseringsregime administreres hver 3. uge i fire serier.

Induktionsfasen efterfølges af en vedligeholdelsesfase uden kemoterapi, hvor 1.200 mg Tecentriq administreres som intravenøs infusion hver 3. uge.

Hepatocellulært carcinom

Tecentriq i kombination med bevacizumab

Anbefalet dosis af Tecentriq er 1.200 mg efterfulgt af bevacizumab 15 mg/kg kropsvægt administreret som intravenøs infusion hver 3. uge.

Varighed af behandling

Det anbefales, at patienterne behandles med Tecentriq indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandlingen (se pkt. 5.1) eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Ved småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie og førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft, der behandles med Tecentriq i kombination med carboplatin og nab-placlitaxel, anbefales det, at patienterne behandles med Tecentriq indtil sygdomsprogression eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles. Behandling efter sygdomsprogression kan overvejes efter lægens vurdering (se pkt. 5.1).

Forsinket eller manglende dosering

Hvis en planlagt dosis af Tecentriq ikke er givet, skal denne administreres så hurtigt som muligt. Planlægning af behandlingen kan herefter justeres for at opretholde et 3-ugers interval mellem doseringerne.

Dosisændringer under behandling

Dosisreduktion af Tecentriq frarådes.

Dosisforsinkelse eller seponering (se også pkt. 4.4 og 4.8)

Tabel 1: Anbefalinger vedrørende Tecentriq dosisændringer

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Pneumonitis	Grad 2	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 3 eller 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Hepatitis hos patienter uden hepatocellulært carcinom	Grad 2: (ALAT eller ASAT >3 til 5 gange øvre referencegrænse <i>eller</i> blod-bilirubin >1,5 til 3 gange øvre referencegrænse)	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grade 3 eller 4: (ALAT eller ASAT >5 gange øvre referencegrænse <i>eller</i> blod-bilirubin >3 gange øvre referencegrænse)	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Hepatitis hos patienter med hepatocellulært carcinom	<p>Hvis ASAT/ALAT er inden for de normale grænser ved <i>baseline</i> og stiger til >3 gange til ≤10 gange øvre referencegrænse</p> <p><i>eller</i></p> <p>Hvis ASAT/ALAT er >1 til ≤3 gange øvre referencegrænse ved <i>baseline</i> og stiger til >5 gange til ≤10 gange øvre referencegrænse</p> <p><i>eller</i></p> <p>Hvis ASAT/ALAT er >3 gange til ≤5 gange øvre referencegrænse ved <i>baseline</i> og stiger til >8 gange til ≤10 gange øvre referencegrænse</p>	<p>Afbryd behandling med Tecentriq.</p> <p>Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison eller ækvivalent produkt dagligt.</p>
	<p>Hvis ASAT/ALAT stiger til >10 gange øvre referencegrænse</p> <p><i>eller</i></p> <p>total bilirubin stiger til >3 gange øvre referencegrænse</p>	<p>Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.</p>
Colitis	<p>Grad 2 eller 3 diarré (≥4 gange så mange afføringer/dag i forhold til <i>baseline</i>)</p> <p><i>eller</i></p> <p>symptomatisk colitis</p>	<p>Afbryd behandling med Tecentriq.</p> <p>Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.</p>
	<p>Grad 4 diarré eller colitis (livstruende; akut intervention indiceret)</p>	<p>Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.</p>

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Hypothyroidisme eller hyperthyroidisme	Symptomatisk	Afbryd behandling med Tecentriq. <i>Hypothyroidisme:</i> Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er under kontrol med thyroidsstitutionsbehandling og TSH-niveauerne falder. <i>Hyperthyroidisme:</i> Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er under kontrol med antityroide midler, og thyroideafunktionen er i bedring.
Binyrebarkinsufficiens	Symptomatisk	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling.
Hypofysitis	Grad 2 eller 3	Afbryd behandling med Tecentriq Behandlingen kan genoptages, når symptomerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling.
	Grad 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Type 1 diabetes mellitus	Grad 3 eller 4 hyperglykæmi (fastende glucose >250 mg/dl eller 13,9 mmol/l)	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når der er etableret metabolisk kontrol med insulinsstitutionsbehandling.
Infusion-relaterede reaktioner	Grad 1 eller 2	Reducér infusionshastigheden eller afbryd infusionen. Behandlingen kan genoptages, når reaktionen er forvundet.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
	Grad 3 eller 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Udslæt	Grad 3	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når udslættet er forsvundet og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Myastheni-syndrom/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome og meningoencefalitis	Alle grader	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Pancreatitis	Grad 3 eller 4 stigninger i serumamylase- eller lipaseniveauer (>2 gange øvre referencegrænse) <i>eller</i> grad 2 eller 3 pancreatitis	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger, eller symptomer på pancreatitis er forsvundet, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4 eller enhver grad af recidiverende pancreatitis	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Myocarditis	Grad 2	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 3 eller 4	Behandling med Tecentriq seponeres permanent.

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Ændringer i behandlingen
Nefritis	Grad 2: (kreatininniveau >1,5-3,0 gange <i>baseline</i> eller >1,5-3,0 gange øvre referencegrænse)	Afbryd behandling med Tecentriq. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 3 eller 4: (kreatininniveau >3,0 gange <i>baseline</i> eller >3,0 gange øvre referencegrænse)	Behandling med Tecentriq seponeres permanent.
Myositis	Grad 2 eller 3	Afbryd behandling med Tecentriq.
	Grad 4 eller grad 3 af recidiverende myositis	Behandlingen med Tecentriq seponeres permanent.
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 2 eller 3	Afbryd behandlingen indtil bivirkningerne er forbedret til grad 0 eller grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison dagligt eller ækvivalent produkt.
	Grad 4 eller gentagen grad 3	Behandling med Tecentriq seponeres permanent (bortset fra endokrinopati, der kan kontrolleres med hormonsubstitution).

NB: Toksicitetsgrader er angivet i overensstemmelse med NCI-CTCAE v.4. (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0)

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Tecentriqs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Ældre

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering af Tecentriq ikke nødvendig hos patienter i aldersgruppen ≥ 65 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Asiatiske patienter

På grund af øget hæmatologisk toksicitet observeret i asiatiske patienter i studiet IMpower150, anbefales det, at startdosis for paclitaxel er 175 mg/m² hver tredje uge for denne population.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svær nedsat nyrefunktion er for begrænsede til, at der kan drages konklusioner vedrørende denne population.

Nedsat leverfunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Tecentriq er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2

Patienter med en ECOG-performancestatus ≥ 2 blev ekskluderet i kliniske studier af ikke-småcellet lungekræft, småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie, 2. linje urotelialt carcinom og hepatocellulært carcinom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Tecentriq anvendes intravenøst. Infusionerne må ikke gives intravenøst som stød- eller bolusdosis.

Startdosis af Tecentriq skal administreres over 60 minutter. Hvis første infusion er veltolereret, kan alle efterfølgende infusioner administreres over 30 minutter.

For instruktioner om fortynding og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for atezolizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, bør handelsnavn og batchnummer for det administrerede produkt altid registreres tydeligt i patientjournalen.

Immunrelaterede bivirkninger

De fleste immunrelaterede bivirkninger opstået under behandling med atezolizumab var reversible når behandling med atezolizumab blev afbrudt og behandling med kortikosteroider og/eller understøttende behandling blev initieret. Der er set immunrelaterede bivirkninger, der påvirkede mere end ét kropssystem. Der kan opstå immunrelaterede bivirkninger med atezolizumab efter sidste dosis er givet.

Hvis der er formodning om immunrelaterede bivirkninger, skal der udføres grundig evaluering for at bekræfte ætiologi og udelukke andre årsager. Afhængigt af sværhedsgraden af bivirkningen, skal behandling med atezolizumab afbrydes og kortikosteroidbehandling initieres. Når bivirkningen forbedres til grad ≤ 1 , skal kortikosteroidbehandlingen nedtrappes over ≥ 1 måned. På baggrund af begrænsede data fra kliniske studier med patienter, hvis immunrelaterede bivirkninger ikke kunne kontrolleres med systemisk kortikosteroidbehandling, kan administration af andet systemisk immunsupprimerende middel overvejes.

Atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad 3 immunrelateret bivirkning, der recidiverer og enhver grad 4 immunrelateret bivirkning, bortset fra endokrinopati, der kan kontrolleres med hormonsubstitution (se pkt. 4.2 og 4.8).

Immunrelateret pneumonitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af pneumonitis, også dødelige (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på pneumonitis, og andre årsager end immunrelateret pneumonitis bør udelukkes.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes ved grad 2 pneumonitis, og behandling igangsættes med 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, bør behandlingen med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned. Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, og behandling med kortikosteroid er reduceret til \leq 10 mg per dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 pneumonitis.

Immunrelateret hepatitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af hepatitis, nogle dødelige (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for symptomer på hepatitis.

Aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) og bilirubin bør monitoreres inden behandlingen startes, periodisk under behandling med atezolizumab samt efter behov baseret på klinisk evaluering.

For patienter uden hepatocellulært carcinom bør behandling med atezolizumab afbrydes hvis grad 2 hændelse (ALAT eller ASAT >3 -5 gange øvre referencegrænse eller blod-bilirubin $>1,5$ til 3 gange øvre referencegrænse) vedvarer i mere end 5 til 7 dage og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt skal igangsættes. Hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1, skal behandlingen med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned.

Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og behandling med kortikosteroid er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller grad 4 bivirkninger (ALAT eller ASAT $>5,0$ gange øvre referencegrænse eller blod-bilirubin >3 gange øvre referencegrænse).

For patienter med hepatocellulært carcinom bør behandling med atezolizumab afbrydes, hvis ALAT eller ASAT stiger til >3 til ≤ 10 gange øvre referencegrænse fra normale grænser ved *baseline*, eller >5 til ≤ 10 gange øvre referencegrænse fra >1 øvre referencegrænse til ≤ 3 gange øvre referencegrænse ved *baseline*, eller >8 til ≤ 10 gange øvre referencegrænse fra >3 øvre referencegrænse til ≤ 5 gange øvre referencegrænse ved *baseline*, og vedvarer i mere end 5 til 7 dage og behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt skal igangsættes. Hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1, skal behandlingen med kortikosteroid nedtrappes over \geq 1 måned.

Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1 inden for 12 uger og behandling med kortikosteroid er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent, hvis ALAT eller ASAT stiger til >10 gange øvre referencegrænse eller total bilirubin stiger til >3 gange øvre referencegrænse.

Immunrelateret colitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret tilfælde af diarré og colitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på colitis.

Behandling med atezolizumab skal afbrydes ved grad 2 eller 3 diarré (≥ 4 gange så mange afføringer/dag i forhold til *baseline*) eller colitis (symptomatisk). Ved grad 2 diarré eller colitis påbegyndes behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt, hvis symptomerne vedvarer i >5 dage eller ved recidiv. Ved grad 3 diarré eller colitis igangsættes behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne forbedres igangsættes behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison, eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, skal behandling med kortikosteroid nedtrappes over ≥ 1 måned. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq Grad 1 inden for 12 uger, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 (livstruende; akut intervention indiceret) diarré eller colitis.

Immunrelaterede endokrinopater

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret hypothyroidisme, hyperthyroidisme, binyrebarkinsufficiens, hypofysitis og type 1 diabetes mellitus, inklusiv diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.8).

Patienterne bør monitoreres for kliniske symptomer på endokrinopater. Thyroideafunktionen bør monitoreres inden og periodisk under behandling med atezolizumab. Relevant behandling af patienter med unormale thyroideaværdier ved *baseline* bør overvejes.

Asymptomatiske patienter med unormale thyroideaværdier kan behandles med atezolizumab. Ved symptomatisk hypothyroidisme bør behandling med atezolizumab afbrydes og thyroidea-hormonsubstitutionsbehandling initieres efter behov. Isoleret hypothyroidisme kan behandles med substitutionsbehandling og uden kortikosteroider. Ved symptomatisk hyperthyroidisme bør behandling med atezolizumab afbrydes og antityroide midler initieres efter behov. Behandling med atezolizumab kan genoptages, når symptomerne er under kontrol og thyroideafunktionen i bedring.

Ved symptomatisk binyrebarkinsufficiens bør behandling med atezolizumab afbrydes, og behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon, eller ækvivalent produkt), igangsættes. Når symptomerne er forbedret, kan dette erstattes af behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne er forbedret til \leq grad 1, skal behandling med kortikosteroid nedtrappes over ≥ 1 måned. Behandlingen kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil i substitutionsbehandling (hvis dette er nødvendigt).

Ved grad 2 eller grad 3 hypofysitis skal atezolizumab afbrydes og behandling med intravenøst kortikosteroid (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt) samt hormonsubstitution efter behov påbegyndes. Når symptomerne forbedres, kan dette erstattes af behandling med 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Hvis symptomerne forbedres til \leq grad 1, skal kortikosteroidbehandlingen nedtrappes over ≥ 1 måned. Behandlingen kan genoptages hvis bivirkningen forbedres til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison, eller ækvivalent produkt, og patienten er stabil på substitutionsbehandling (hvis dette er nødvendigt). Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 hypofysitis.

Ved type 1 diabetes mellitus initieres behandling med insulin. Ved \geq grad 3 hyperglykæmi (fastende glucose >250 mg/dl eller 13,9 mmol/l) afbrydes behandling med atezolizumab. Behandling med atezolizumab kan genoptages, hvis der opnås metabolisk kontrol med insulinsubstitutionsbehandling.

Immunrelateret meningoencefalitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret meningoencefalitis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for kliniske symptomer på meningitis og encefalitis.

Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved enhver grad af meningitis eller encefalitis. Behandling igangsættes med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne forbedres, ændres behandlingen til 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt.

Immunrelaterede neuropatier

Der er observeret myastenisk syndrom/myasthenia gravis og Guillain-Barré syndrom, som kan være livstruende, hos patienter behandlet med atezolizumab. Patienterne bør monitoreres for symptomer på motoriske og sensoriske neuropatier.

Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved enhver grad af myastenisk syndrom/myasthenia gravis eller Guillain-Barré syndrom. Igangsættelse af systemisk kortikosteroid (i doser på 1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt) bør overvejes.

Immunrelateret pancreatitis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret pancreatitis, inklusiv stigninger i serum-amylase og -lipase (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for symptomer tydende på akut pancreatitis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes ved \geq grad 3 stigning i serum-amylase eller -lipase (> 2 gange øvre referencegrænse) eller grad 2 eller 3 pancreatitis, og behandling igangsættes med intravenøse kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag methylprednisolon eller ækvivalent produkt). Når symptomerne er forbedret, kan dette erstattes med 1-2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis serum-amylase og -lipase er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger, eller symptomerne på pancreatitis er forsvundet, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab bør afbrydes permanent ved grad 4 pancreatitis eller enhver grad af recidiverende pancreatitis.

Immunrelateret myocarditis

Der er i kliniske forsøg med atezolizumab observeret myocarditis (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres omhyggeligt for symptomer tydende på myocarditis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes for grad 2 myocarditis og behandling igangsættes med systemiske kortikosteroider med dosis 1 til 2 mg/kg /dag af prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis hændelsen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤ 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt.

Behandling med atezolizumab bør seponeres permanent ved grad 3 eller 4 myocarditis.

Immunrelateret nefritis

Der er observeret nefritis i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for ændringer i nyrefunktionen.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes for grad 2 nefritis og behandling igangsættes med systemiske kortikosteroider med dosis på 1 til 2 mg/kg /dag af prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 3 eller 4 nefritis.

Immunrelateret myositis

Der er observeret tilfælde af myositis, inklusive dødelige tilfælde, i kliniske studier med atezolizumab (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på myositis.

Behandling med atezolizumab bør afbrydes for grad 2 eller grad 3 myositis, og der bør initieres behandling med kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag prednison eller ækvivalent produkt). Hvis symptomerne forbedres til \leq grad 1 skal behandlingen med kortikosteroid nedtrappes som klinisk indiceret. Behandling med atezolizumab kan genoptages hvis bivirkningen er forbedret til \leq grad 1 inden for 12 uger og kortikosteroiddosis er reduceret til \leq 10 mg/dag oral prednison eller ækvivalent produkt. Behandling med atezolizumab skal seponeres permanent ved grad 4 eller grad 3 recidiverende myositis, eller når det ikke er muligt at reducere kortikosteroiddosis til \leq 10 mg/dag prednison eller ækvivalent produkt inden for 12 uger efter indtræden af hændelsen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er observeret infusionsrelaterede reaktioner med atezolizumab (se pkt. 4.8).

Ved infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 eller 2, skal infusionshastigheden nedsættes eller behandlingen afbrydes. Atezolizumab bør seponeres permanent hos patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 3 eller 4. Patienter med infusionsrelaterede reaktioner af grad 1 eller 2 kan fortsætte behandling med atezolizumab under tæt overvågning. Præmedicinering med antipyretika og antihistaminer kan overvejes.

Sygdomsspecifikke forsigtighedsregler

Brug af atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin ved metastatisk ikke-planocellulært ikke-småcellet lungekræft

Risici ved brug af kombinationsbehandlingen med de 4 lægemidler atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel og carboplatin, bør nøje overvejes af lægen før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.8).

Brug af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel ved metastatisk triple-negativ brystkræft

Neutropeni og perifere neuropatier, der opstår under behandling med atezolizumab og nab-paclitaxel, kan være reversible, hvis der er afbrydelser i behandlingen med nab-paclitaxel. Læger bør læse nab-paclitaxels produktresumé for specifikke forholdsregler og kontraindikationer for dette lægemiddel.

Brug af atezolizumab til urotelialt carcinom hos tidligere ubehandlede patienter, hvor behandling med cisplatin ikke vurderes at være velegnet

Baseline- og prognostiske sygdomskaraktistika i IMvigor210 kohorte 1-studiepopulationen var overordnet sammenlignelige med patienter i klinikken, for hvem behandling med cisplatin ville blive vurderet uegnet,

men behandling med carboplatinbaseret kombinations-kemoterapi ville være egnet. Data for subgruppen af patienter for hvem enhver form for kemoterapi ville være uegnet, er utilstrækkelige. Atezolizumab bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter og efter omhyggelig afvejning af fordele og risici for patienten.

Brug af atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin

Patienter med ikke-småcellet lungekræft, der havde tydelig tumorinfiltration i de store thorakale kar eller tydelig kavitation af lunge læsioner, set på billeddannelse, blev udelukket fra hovedstudiet IMpower150 efter adskillige tilfælde af dødelige lungeblødninger, som er en kendt risikofaktor ved behandling med bevacizumab.

På grund af manglende data, bør atezolizumab anvendes med forsigtighed til disse populationer og efter omhyggelig afvejning af fordele og risici for patienten.

Brug af atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin hos EGFR+ patienter med ikke-småcellet lungekræft, som har progredieret under behandling med erlotinib+bevacizumab

Der foreligger ingen data fra studie IMpower150 om effekten af atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin hos EGFR+ patienter, som har progredieret under tidligere behandling med erlotinib+bevacizumab.

Brug af atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært carcinom

Data er meget begrænsede hos patienter med hepatocellulært carcinom med Child-Pugh B leversygdom behandlet med atezolizumab i kombination med bevacizumab, og der er på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige data hos patienter med hepatocellulært carcinom med Child-Pugh C leversygdom.

Patienter behandlet med bevacizumab har en øget risiko for blødning, og tilfælde med svær gastrointestinal blødning inklusive dødelige tilfælde blev rapporteret hos patienter med hepatocellulært carcinom behandlet med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Hos patienter med hepatocellulært carcinom skal screening og efterfølgende behandling af øsofagusvaricer udføres efter klinisk praksis inden behandling med kombinationen af atezolizumab og bevacizumab påbegyndes. Bevacizumab skal permanent seponeres hos patienter, der oplever blødning af grad 3 eller 4 med kombinationsbehandlingen. Der henvises til bevacizumabs produktresumé.

Diabetes mellitus kan forekomme under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Læger skal monitorere niveauet af blod-glucose inden og periodisk under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab som klinisk indiceret.

Patienter ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med følgende tilstande var ekskluderet fra kliniske studier: autoimmun sygdom eller pneumonitis i anamnesen, aktive hjernemetastaser, HIV, hepatitis B- eller C-infektion, signifikant hjertekar sygdom og patienter med utiltrækkelig hæmatologisk funktion og utilstrækkelig funktion af endeorgan. Patienter, der havde modtaget levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden rekruttering, systemiske immunstimulerende midler inden for 4 uger inden rekruttering eller systemisk immunsuppressiv behandling inden for 2 uger inden rekruttering, terapeutisk oral eller intravenøs antibiotika inden for 2 uger før påbegyndelse af studiebehandling var ekskluderet fra kliniske studier.

Patientkort

Den ordinerende læge skal diskutere risici ved Tecentriq-behandling med patienten. Patienten vil få udleveret et patientkort og vil blive vejledt i altid at have kortet på sig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke gennemført formelle interaktionsstudier med atezolizumab. Da atezolizumab udskilles fra kredsløbet via katabolisme, forventes ingen metaboliske interaktioner med andre lægemidler.

Brug af systemiske kortikosteroider eller immunsupprimerende midler, inden behandlingen med atezolizumab påbegyndes, bør undgås på grund af potentiel påvirkning af farmakodynamisk aktivitet og virkning af atezolizumab. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsupprimerende midler kan dog anvendes til at behandle immunrelaterede bivirkninger efter påbegyndelse af atezolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandling og i 5 måneder efter behandling med atezolizumab.

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende brug af atezolizumab til gravide kvinder. Der er ikke gennemført udviklings- og reproduktionsstudier med atezolizumab. Dyreforsøg har vist, at PD-L1/PD-1-hæmning i muse-graviditetsmodeller kan medføre immunrelateret afstødelse af fostret under udvikling og føtal død (se pkt. 5.3). Disse resultater indikerer en potentiel risiko for, at administration af atezolizumab under graviditet, på grund af virkningsmekanismen, kan forårsage fosterskader, inklusive øget frekvens af abort og dødfødsel.

Humane immunglobuliner G1 (IgG1) vides at passere placentabarrieren, og atezolizumab er et IgG1: Atezolizumab kan derfor potentielt overføres fra moderen til fostret.

Atezolizumab bør ikke anvendes under graviditet medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med atezolizumab.

Amning

Det vides ikke om atezolizumab udskilles i modermælk. Atezolizumab er et monoklonalt antistof og forventes at udskilles i den tidlige mælk samt i lave niveauer efterfølgende. Det kan ikke udelukkes, at dette indebærer en risiko for den nyfødte/spædbarnet. Barnets gavn af amning og kvindens gavn af behandling skal afvejes, og på den baggrund bør det besluttes om eventuel amning bør ophøre eller om behandling med Tecentriq skal seponeres.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige kliniske data om hvorvidt atezolizumab påvirker fertiliteten. Der er ikke gennemført reproduktions- og udviklingsstudier med atezolizumab. I et 26-ugers toksicitetsstudie med gentagne doser påvirkede atezolizumab dog menstruationscyklus ved et estimeret AUC ca. 6 gange højere end det AUC, der ses hos patienter behandlet med den anbefalede dosis. Denne påvirkning var reversibel (se pkt. 5.3). Der sås ingen påvirkning af de mandlige kønsorganer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tecentriq påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter der oplever træthed bør dog frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Atezolizumabs sikkerhed som enkeltstofbehandling er vurderet på baggrund af poolede data fra 3.568 patienter med flere tumortyper. De mest almindelige bivirkninger (>10%) var træthed (34,5%), nedsat appetit (24,0%), kvalme (22,4%), pyreksi (20,1%), diarré (19,9%), hoste (19,8%), udslæt (19,8%), dyspnø (19,0%), smerter i bevægeapparatet (14,7%), rygsmerte (14,4%), opkastning (14,1%), pruritus (14,0%), asteni (13,9%), arthralgi (13,6%), urinvejsinfektion (13,1%) og hovedpine (10,9%).

Atezolizumabs sikkerhed i kombination med andre lægemidler er vurderet hos 4.371 patienter på tværs af flere tumortyper. De mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) var anæmi (36,8%), neutropeni (35,8%), kvalme (34,4%), træthed (33,0%), trombocytopeni (27,7%), udslæt (27,2%), diarré (27,1%), alopeci (26,4%), forstoppelse (25,7%), nedsat appetit (25,0%) og perifer neuropati (23,0%).

Yderligere oplysninger om alvorlige bivirkninger findes i pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

Skema over bivirkninger

Bivirkninger er angivet efter MedDRAs systemorganklasse (SOC) og hyppighed i tabel 2 for atezolizumab som enkeltstofbehandling eller kombinationsbehandling. Bivirkninger som kendes fra atezolizumab eller kemoterapi i monoterapi kan opstå under behandling i kombinationsregimer på trods af, at disse reaktioner ikke blev rapporteret i kliniske forsøg med kombinationsbehandling. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Bivirkninger angives, inden for hver frekvensgruppe, efter alvorlighedsgrad, i faldende rækkefølge.

Tabel 2: Skema over indberettede bivirkninger hos patienter behandlet med atezolizumab

Atezolizumab enkeltstofbehandling		Atezolizumab kombinationsbehandling
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig	Urinvejsinfektion ^a	Lungeinfektion ^b
Almindelig		Sepsis ^{aj}
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig		Anæmi, trombocytopeni ^d , neutropeni ^e , leukopeni ^f
Almindelig	Trombocytopeni ^d	Lymfopeni ^g
Immunsystemet		
Almindelig	Infusionsrelateret reaktion ^h	Infusionsrelateret reaktion ^h
Det endokrine system		
Meget almindelig		Hypothyroidisme ⁱ
Almindelig	Hypothyroidisme ⁱ	Hyperthyroidisme ^j
Ikke almindelig	Hyperthyroidisme ^l , diabetes mellitus ^k , binyrebarkinsufficiens ^l	
Sjælden	Hypofysitis ^m	
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig	Nedsat appetit	Nedsat appetit
Almindelig	Hypokaliæmi ^{ae} , hyponatriæmi ^{af} , hyperglykæmi	Hypokaliæmi ^{ae} , hyponatriæmi ^{af} , hypomagnesiæmi ⁿ
Nervesystemet		
Meget almindelig	Hovedpine	Perifer neuropati ^o , hovedpine
Almindelig		Synkope, svimmelhed
Ikke almindelig	Guillain-Barré-syndrom ^p , meningoencefalitis ^q	
Sjælden	Myastenisk syndrom ^f	
Øjne		
Sjælden	Uveitis	
Hjertesygdomme		
Sjælden	Myocarditis ^s	
Vaskulære sygdomme		
Meget almindelig		Hypertension ^{ai}
Almindelig	Hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig	Hoste, dyspnø	Dyspnø, hoste
Almindelig	Pneumonitis ^t , hypoksi ^{ag} , nasal congestion, nasofaryngitis	Dysfoni

Atezolizumab enkeltstofbehandling		Atezolizumab kombinationsbehandling
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig	Kvalme, opkastning, diarré ^u	Kvalme, diarré ^u , obstipation, opkastning
Almindelig	Abdominal smerter, colitis ^v , dysfagi, orofaryngeale smerter ^w	Stomatitis, smagsforstyrrelser
Ikke almindelig	Pankreatitis ^x	
Lever og galdeveje		
Almindelig	ASAT-stigninger, ALAT-stigninger, hepatitis ^y	ASAT-stigninger, ALAT-stigninger
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig	Udslæt ^z , pruritus	Udslæt ^z , pruritus, alopeci ^{ah}
Almindelig	Tør hud	
Ikke almindelig	Psoriasis	Psoriasis
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter, smerter i bevægeapparatet ^{aa}	Artralgi, smerter i bevægeapparatet ^{aa} , rygsmerter
Ikke almindelig	Myositis ^{ab}	
Nyrer og urinveje		
Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet ^c	Proteinuri ^{ac} , forhøjet kreatinin i blodet ^c
Sjælden	Nefritis ^{ad}	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig	Pyreksi, træthed, asteni	Pyreksi, træthed, asteni, perifert ødem
Almindelig	Influenzalignende sygdom, kulderystelser	
Undersøgelser		
Almindelig		Stigning i alkalisk fosfatase i blodet

^a Inkluderer indberetninger om urinvejsinfektioner, cystitis, pyelonefritis, escherichia urinvejsinfektion, bakteriel urinvejsinfektion, nyreinfektion, akut pyelonefritis, fungal urinvejsinfektion, pseudomonas urinvejsinfektion.

^b Inkluderer indberetninger om pneumoni, bronkitis, lungeinfektion, nedre luftvejsinfektion, infektiøs forværring af KOL, infektiøs pleuraeffusion, tracheobronkitis, atypisk pneumoni, lungebyld, paracancerøs pneumoni, pyopneumothorax, pleuritis.

^c Inkluderer indberetninger om forhøjet niveau af kreatinin i blodet, hyperkreatinæmi.

^d Inkluderer indberetninger om trombocytopeni, fald i antal blodplader.

^e Inkluderer indberetninger om neuropati, fald i neutrofiler, febril neutropeni, neutropenisk sepsis, granulocytopeni.

^f Inkluderer indberetninger om fald i antal hvide blodceller, leukopeni

^g Inkluderer indberetninger om lymfopeni, fald i antal lymfocytter.

^h Inkluderer indberetninger om infusionsrelateret reaktion, cytokinfrigivelsessyndrom, overfølsomhed, anafylaksi.

ⁱ Inkluderer indberetninger om autoimmun hypothyroidisme, autoimmun thyroiditis, unormalt niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet, fald i thyroideastimulerende hormon i blodet, stigninger i thyroideastimulerende hormon i blodet, *euthyroid sick syndrome*, struma, hypothyroidisme, myxødem koma, thyroidea-sygdom, unormal thyroidea-funktionstest, thyroiditis, fald i thyroxin, fald i frit thyroxin, stigning i frit thyroxin, stigning i thyroxin, fald i triiodthyronin, unormalt niveau af frit triiodthyronin, fald i frit triiodthyronin, stigning i frit triiodthyronin, smertefri thyroiditis, kronisk thyroiditis.

- ^j Inkluderer indberetninger om hyperthyroidisme, Basedows sygdom, endokrin oftalmopati, **eksoftalmus**.
- ^k Inkluderer indberetninger om diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, ketoacidose.
- ^l Inkluderer indberetninger om binyrebarkinsufficiens, primær binyrebarkinsufficiens.
- ^m Inkluderer indberetninger om hypofysitis, forstyrrelser i temperaturreguleringen.
- ⁿ Inkluderer indberetninger om hypomagnesiæmi, nedsat niveau af magnesium i blodet.
- ^o Inkluderer indberetninger om perifer neuropati, autoimmun neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati, herpes zoster, perifer motorisk neuropati, neuralgisk amyotrofi, perifer sensormotorisk neuropati, toksisk neuropati, aksonal neuropati, lumbosakral plexopati, neuropatisk artropati, perifer nervebetændelse.
- ^p Inkluderer indberetninger om Guillain-Barré-syndrom, demyeliniserende polyneuropati.
- ^q Inkluderer indberetninger om encefalitis, meningitis, fotofobi.
- ^r Inkluderer indberetninger om myasthenia gravis
- ^s Rapporteret i andre studier uden for det samlede datasæt. Hyppigheden er baseret på programmets brede eksponering
- ^t Inkluderer indberetninger om pneumonitis, lungeinfiltration, bronchiolitis, interstitiel lungesygdom, strålingspneumonitis
- ^u Inkluderer indberetninger om diarré, defækationstrang, hyppig afføring, hæmoragisk diarré.
- ^v Inkluderer indberetninger om colitis, autoimmun colitis, iskæmisk colitis, mikroskopisk colitis, colitis ulcerosa.
- ^w Inkluderer indberetninger om orofaryngeale smerter, orofaryngealt ubehag, svælgirritation.
- ^x Inkluderer indberetninger om autoimmun pankreatitis, pankreatitis, akut pankreatitis, øget lipase, amylase.
- ^y Inkluderer indberetninger om ascites, autoimmun hepatitis, hepatocellulær skade, hepatitis, akut hepatitis, hepatotoksicitet, leversygdom, lægemiddelinduceret leverskade, leversvigt, hepatisk steatose, hepatisk læsion, blødning fra øsofagusvaricer, øsofageale varicer.
- ^z Inkluderer indberetninger om akne, pustuløs akne, dermatitis, akneiform dermatitis, allergisk dermatitis, bulløs dermatitis, generaliseret eksfoliativ dermatitis, lægemiddeleruption, eksem, betændt eksem, erythem, erythema multifforme, øjenlågserythem, eksfoliativt udslæt, follikulitis, furunkel, palmar-plantar erythroderma syndrom, udslæt, erythematøst udslæt, follikulært udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, vesikulært udslæt, seborisk dermatitis, hudeksfoliering, hudtoksicitet, ulcerøs hud, toksisk epidermal nekrolyse, toksisk huderuption.
- ^{aa} Inkluderer indberetninger om smerter i bevægeapparatet, myalgi, knoglesmerter.
- ^{ab} Inkluderer indberetninger om myositis, rabdomyolyse, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, muskelbyld, myoglobin i urinen.
- ^{ac} Inkluderer indberetninger om proteinuri, protein i urinen, hæmoglobinuri, abnorm urin, nefrotisk syndrom, albuminuri.
- ^{ad} Inkluderer indberetninger om nefritis, Henoch-Schonlein Purpura nefritis.
- ^{ae} Inkluderer indberetninger om hypokaliæmi, nedsat niveau af kalium i blodet.
- ^{af} Inkluderer indberetninger om hyponatriæmi, nedsat niveau af natrium i blodet.
- ^{ag} Inkluderer indberetninger om hypoksi, nedsat iltmætning.
- ^{ah} Inkluderer indberetninger om alopeci, madarosis, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrikose.
- ^{ai} Inkluderer indberetninger om hypertension, øget blodtryk, hypertensiv krise, øget systolisk blodtryk, diastolisk hypertension, utilstrækkeligt kontrolleret blodtryk, hypertensiv retinopati, hypertensiv nefropati, essentiel hypertension.
- ^{aj} Inkluderer indberetninger om sepsis, septisk chok, urosepsis, neutropen sepsis, lungesepsis, bakteriel sepsis, klebsiella sepsis, abdominal sepsis, candida sepsis, escherichia sepsis, pseudomonas sepsis, stafylokok sepsis.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedenstående data afspejler information om signifikante bivirkninger for atezolizumab enkeltstofbehandling i kliniske studier (se pkt. 5.1). Detaljeret information om de signifikante bivirkninger for atezolizumab i kombinationsbehandling er angivet hvis kliniske relevante forskelle er noteret sammenlignet med atezolizumab enkeltstofbehandling. Behandlingsretningslinjer for disse bivirkninger beskrives i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunrelateret pneumonitis

Der er konstateret pneumonitis hos 2,8% (99/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Hos én ud af de 99 patienter var bivirkningen dødelig. Mediantid til hændelse var 4,0 måneder (interval: 3 dage til 24,8 måneder). Medianvarighed var 1,6 måneder (interval: 0 dage til 21,7+ måneder; + angiver censureret værdi). Hos 15 patienter (0,4%) medførte pneumonitis seponering af atezolizumab. Pneumonitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 1,5% (53/3.568) af de patienter, der fik atezolizumab.

Immunrelateret hepatitis

Der er konstateret hepatitis hos 1,8% (66/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Hos 2 ud af de 66 patienter var bivirkningen dødelig. Mediantid til hændelse var 1,5 måneder (interval: 6 dage til 18,8 måneder). Medianvarighed var 2,1 måneder (interval: 0 dage til 22,0+ måneder; + angiver en censureret værdi). Hepatitis medførte seponering af atezolizumab hos 9 (0,3%) af patienterne. Hepatitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 0,5% (19/3.568) af de patienter, der fik atezolizumab enkeltstofbehandling.

Immunrelateret colitis

Der er konstateret colitis hos 1,2% (43/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 5,0 måneder (interval: 15 dage til 17,2 måneder). Medianvarighed var 1,2 måneder (interval: 3 dage til 17,8+ måneder; + angiver censureret værdi). Hos 15 (0,4%) patienter medførte colitis seponering af atezolizumab. Colitis med behov for brug af kortikosteroider sås hos 0,5% (19/3.568) af de patienter, der fik atezolizumab enkeltstofbehandling.

Immunrelaterede endokrinopatienter

Thyroidea-sygdomme

Der er konstateret hypothyroidisme hos 6,0% (214/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 4,4 måneder (interval: 0 dage til 31,3 måneder). Der er set hyperthyroidisme hos 1,3% (47/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 2,1 måneder (interval: 21 dage til 15,7 måneder).

Binyrebarkinsufficiens

Der er set binyrebarkinsufficiens hos 0,4% (13/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 5,7 måneder (interval: 3 dage til 19 måneder). Medianvarighed var 16,8 måneder (interval: 0 dage til 20,9+ måneder; + angiver en censureret værdi). Hos 1 (<0,1%) patient medførte binyrebarkinsufficiens til seponering af atezolizumab. Binyrebarkinsufficiens med behov for kortikosteroid sås hos 0,3% (10/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling.

Hypofysitis

Der er set hypofysitis hos <0,1% (3/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 5,3 måneder (interval: 24 dage til 13,7 måneder). To (<0,1%) patienter havde behov for kortikosteroidbehandling og 1 (<0,1%) patient fik seponeret behandlingen med atezolizumab.

Der er set hypofysitis hos 0,8% (3/393) af patienter behandlet med atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin. Mediantid til hændelse var 7,7 måneder (interval: 5,0 til 8,8 måneder). To patienter havde behov for kortikosteroidbehandling.

Der er set hypofysitis hos 0,4% (2/473) af patienter behandlet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin. Mediantid til hændelse var 5,2 måneder (interval: 5,1 til 5,3 måneder). Begge patienter havde behov for kortikosteroidbehandling.

Diabetes mellitus

Der er konstateret diabetes mellitus hos 0,3% (11/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 4,2 måneder (interval: 3 dage til 9,9 måneder). Hos <0,1% (3/3.568) af patienterne medførte diabetes mellitus seponering af atezolizumab.

Diabetes mellitus forekom hos 2,0% (10/493) af patienterne med hepatocellulært carcinom, der blev behandlet med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Mediantid til indtræden var 4,4 måneder (interval: 1,2 måneder til 8,3 måneder). Ingen tilfælde af diabetes mellitus resulterede i afbrydelse af atezolizumab behandling.

Immunrelateret meningoencefalitis

Der er set meningoencefalitis hos 0,4% (14/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelsen var 15 dage (interval: 0 dage til 12,5 måneder). Medianvarigheden var 21 dage (interval: 6 dage til 14,5+ måneder; + angiver en censureret værdi).

Meningoencefalitis med behov for kortikosteroidbehandling sås hos 0,2% (6/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab og 4 patienter fik seponeret behandlingen med atezolizumab.

Immunrelaterede neuropatier

Guillain-Barré-syndrom og demyeliniserende polyneuropati sås hos 0,1% (5/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelsen var 7 måneder (interval: 18 dage til 8,1 måneder). Medianvarighed var 8,0 måneder (interval: 18 dage til 8,3+ måneder; + angiver en censureret værdi). Guillain-Barré-syndrom indebærer seponering af atezolizumab hos 1 patient (<0,1%). Guillain-Barré-syndrom med behov for kortikosteroidbehandling sås hos <0,1% (2/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling.

Myastenisk syndrom

Der er set myasthenia gravis hos <0,1% (1/3.568) af patienterne der fik atezolizumab enkeltstofbehandling. Tid til hændelse var 1,2 måneder.

Immunrelateret pancreatitis

Der er set pancreatitis, inklusiv stigning i amylase og lipase, hos 0,8% (27/3.568) af de patienter, der har fået atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 4,3 måneder (interval: 0 dage til 16,9 måneder). Medianvarighed var 27 dage (interval: 3 dage til 22,4+ måneder; + angiver en censureret værdi). Pancreatitis førte til seponering af atezolizumab hos 3 (<0,1%) patienter. Pankreatitis med behov for kortikosteroidbehandling sås hos 0,1% (4/3.568) af patienterne behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling.

Immunrelateret myocarditis

Der er set myocarditis hos < 0,1% (2/8.000) af patienterne på tværs af alle kliniske studier med atezolizumab og i forbindelse med flere forskellige tumortyper og kombinationsbehandlinger. Tiden til hændelsen var 18

og 33 dage. Begge patienter havde behov for kortikosteroider og fik seponeret behandlingen med atezolizumab.

Immunrelateret nefritis

Der er set nefritis hos 0,2% (8/3.568) af patienterne, der fik atezolizumab. Mediantid til hændelse var 6,0 måneder (interval: 2,0 til 17,5 måneder). Hos 4/3.568 (0,1%) af patienterne medførte nefritis seponering af atezolizumab. To (<0,1%) patienter havde behov for kortikosteroider.

Immunrelateret myositis

Der er set myositis hos 0,4% (15/3.568) af patienterne, der fik atezolizumab enkeltstofbehandling. Mediantid til hændelse var 2,9 måneder (interval: 0,4 til 11,0 måneder). Medianvarighed var 3,8 måneder (interval: 3 dage til 22,6+ måneder; + angiver en censureret værdi). Myositis førte til seponering af atezolizumab hos 1 (< 0,1%) patient. Syv (0,2%) patienter havde behov for kortikosteroidbehandling.

Brug af atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin

I førstelinje studiet (IMpower150), blev der observeret en overordnet større hyppighed af bivirkninger ved brug af kombinationsbehandlingen med de 4 lægemidler atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel og carboplatin sammenlignet med atezolizumab, paclitaxel og carboplatin, inklusive grad 3 og 4 tilfælde (63,6% sammenlignet med 57,5%), grad 5 tilfælde (6,1% sammenlignet med 2,5%), bivirkninger af særlig interesse for atezolizumab (52,4% sammenlignet med 48,0%), samt bivirkninger der ledte til udtrædelse af enhver forsøgsbehandling (33,8% sammenlignet med 13,3%). Kvalme, diarré, stomatitis, træthed, pyreksi, slimhindebetændelse, nedsat appetit, vægttab, hypertension og proteinuri blev rapporteret hyppigere ($\geq 5\%$ forskel) hos patienter der fik atezolizumab i kombination med bevacizumab, paclitaxel og carboplatin. Andre klinisk signifikante bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere i armen med atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel og carboplatin var epitaxis, hæmoptyse, cerebrovaskulær hændelse, herunder dødelige hændelser.

Immungenicitet

På tværs af flere fase III-studier udviklede 13,1% til 36,4% af patienterne behandlingsrelaterede anti-lægemiddel-antistoffer (ADAs).

På tværs af poolede datasæt for patienter behandlet med atezolizumab enkeltstofbehandling (N=2.705) og med kombinationsbehandling (N=2.285) er følgende hyppighed af bivirkninger observeret hos henholdsvis den ADA-positive population sammenlignet med den ADA-negative population: Grad 3-4 bivirkninger 49,1% vs 44,3%, alvorlige bivirkninger 42,4% vs 37,6%, bivirkning der ledte til seponering 6,1% vs 6,7% (for enkeltstofbehandling); Grad 3-4 bivirkninger 63,9% vs 60,9%, alvorlige bivirkninger 43,9% vs 35,6%, bivirkninger der ledte til seponering 22,8% vs 18,4% (for kombinationsbehandling). Dog gør tilgængelige data det ikke muligt at drage faste konklusioner om mulige mønstre af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Atezolizumabs sikkerhed hos børn og unge er ikke klarlagt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssignaler i et klinisk studie med 69 pædiatriske patienter (< 18 år), og sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med voksnes sikkerhedsprofil.

Ældre

Der er ikke observeret generelle forskelle i sikkerheden mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter der fik atezolizumab enkeltstofbehandling. I studie IMpower150 blev en alder på ≥ 65 år forbundet med øget risiko for udvikling af bivirkninger hos patienter, der fik atezolizumab i kombination med bevacizumab, carboplatin og paclitaxel.

I studierne IMpower150 og IMpower133 er data for patienter ≥ 75 år for begrænsede til at kunne drage en konklusion vedrørende denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen information vedrørende overdosering med atezolizumab.

I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres tæt for symptomer på bivirkninger og relevant symptombehandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer. ATC-kode: L01XC32

Virkningsmekanisme

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og/eller tumorinfiltrerende immunceller (IC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunresponset i tumormikromiljøet. Binding af PD-L1 til PD-1- og B7.1-receptorer på T-celler og antigen-præsenterende celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer både PD-1- og B7.1-receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunresponset, inklusiv reaktivering af antitumor-immunresponset uden at inducere antistofafhængig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab bevarer PD-L2/PD-1-interaktion og muliggør fortsat PD-L2/PD-1-medieret hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Varighed af behandling

Behandling med atezolizumab indtil ophør af klinisk effekt var tilladt og defineret ved følgende kriterier:

- Ingen symptomer (inklusive forværring af laboratorieværdier [f.eks. ny eller forværret hypercalcæmi]) på utvetydig tegn på sygdom
- Ingen forværring af ECOG-performancestatus

- Ingen tumorprogression ved kritiske anatomiske placeringer (fx leptomeningeal sygdom), der ikke umiddelbart kan behandles og stabiliseres ved hjælp af protokoltilladte medicinske interventioner inden dosering gentages
- Evidens for klinisk effekt, efter investigators vurdering

Patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie blev behandlet med atezolizumab indtil sygdomsprogression. Behandling efter sygdomsprogression var tilladt efter lægens vurdering.

Patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet, blev behandlet med atezolizumab indtil sygdomsprogression.

Urotelialt carcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomiseret studie med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et åbent, internationalt, randomiseret, fase III-multicenter-studie (IMvigor211) med henblik på at evaluere effekt og sikkerhed af atezolizumab sammenlignet med kemoterapi (investigators valg mellem vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) hos patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom, der havde oplevet progression under eller efter platinbaseret regime. I studiet kunne ikke inkluderes patienter med autoimmun sygdom i anamnesen, patienter med aktive eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser, patienter der havde fået levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden inklusion eller systemisk immunstimulerende middel inden for 4 uger eller systemisk immunsupprimerende middel inden for 2 uger inden inklusion. Der blev udført tumorvurdering hver 9. uge i de første 54 uger og herefter hver 12. uge. Tumorprøver blev evalueret prospektivt for PD-L1-ekspression i tumorinfiltrerende immunceller (IC), og resultaterne blev brugt til at definere de PD-L1-ekspressionssubgrupper, der er anvendt i nedenfor beskrevne analyser.

I alt deltog 931 patienter. Patienterne blev randomiseret (1:1) til atezolizumab eller kemoterapi. Randomiseringen var stratificeret efter kemoterapi (vinflunin vs. taxan), PD-L1-ekspressionsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC) (<5% vs. ≥5%), antal prognostiske risikofaktorer (0 vs. 1-3) samt levermetastaser (ja vs. nej). Prognostiske risikofaktorer inkluderede tid siden tidligere kemobehandling <3 måneder, ECOG-performancestatus >0 og hæmoglobin <10 g/dl.

Atezolizumab blev administreret i en fast dosis på 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge. Dosisreduktion af atezolizumab var ikke tilladt. Patienterne blev behandlet indtil investigator vurderede, at der ikke længere var klinisk gavn af behandlingen eller uacceptabel toksicitet. Vinflunin blev administreret i en dosis på 320 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Paclitaxel blev administreret i en dosis på 175 mg/m² ved intravenøs infusion over 3 timer på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Docetaxel blev administreret i en dosis på 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 af hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. For alle behandlede patienter var medianvarighed af behandling 2,8 måneder i atezolizumabarmen, 2,1 måneder i vinflunin- og paclitaxelarmen og 1,6 måneder i docetaxelarmen.

Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* i den primære analyse-population var velbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalder var 67 år (interval: 31 til 88), og 77,1% af patienterne var mænd. Størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (72,1%), 53,9% af patienterne i kemoterapiarmen fik vinflunin, 71,4% af patienterne havde mindst én prognostisk risikofaktor og 28,8% havde levermetastaser ved *baseline*. ECOG-performancestatus ved *baseline* var 0 (45,6%) eller 1 (54,4%). Blæren var primær tumorplacering for 71,1% patienterne; og 25,4% af patienterne havde urotelialt carcinom i øvre urinveje.

24,2% af patienterne fik kun forudgående platinholdig adjuverende eller neoadjuverende behandling og oplevede progression inden for 12 måneder.

Det primære effekt-endepunkt for IMvigor211 er samlet overlevelse. Sekundære effekt-endepunkter evalueret af investigator på baggrund af RECIST v.1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) er objektiv responsrate, progressionsfri overlevelse samt varighed af respons. Sammenligning af samlet overlevelse mellem behandlingsarmen og med kontrolarmen inden for IC2/3-, IC1/2/3- og ITT-populationen (*intention-to-treat*, dvs. alle grupper) blev testet ved hjælp af en hierarkisk procedure i en fastsat rækkefølge, baseret på en stratificeret log-rank-test ved et 2-sidet niveau på 5%: trin 1) IC2/3-population; trin 2) IC1/2/3-population; trin 3) alle grupper. Samlet overlevelsesresultater for trin 2 og 3 kunne kun testes formelt for statistisk signifikans, hvis resultatet i det foregående trin var statistisk signifikant.

Medianoverlevelsesopfølgning er 17 måneder. Den primære analyse af Studie IMvigor211 opfyldte ikke det primære samlet overlevelse endepunkt. Der blev ikke vist statistisk signifikant overlevelse med atezolizumab sammenlignet med kemoterapi hos patienter med tidligere behandlet, lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom. I den præspecificerede hierarkiske test-rækkefølge, blev IC2/3-populationen testet først med en samlet overlevelse *hazardratio* på 0,87 (95% konfidensinterval: 0,63; 1,21; median samlet overlevelse på 11,1 versus 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kemoterapi). Den stratificerede log-rank p-værdi var 0,41, og resultaterne kan derfor ikke betragtes som statistisk signifikante i denne population. Der kunne derfor ikke gennemføres formelle test med statistisk signifikans for samlet overlevelse i IC1/2/3- eller ITT-populationerne, og resultatet af disse analyser vil blive betragtet som eksploratoriske. Nøgleresultaterne i helepopulationen opsummeres i tabel 3. Kaplan-Meier-kurven for samlet overlevelse i hele populationen præsenteres i figur 1.

En opdateret eksploratorisk analyse for overlevelse blev udført med en medianvarighed af overlevelsesopfølgning på 34 måneder i ITT-populationen. Medianen for samlet overlevelse var 8,6 måneder (95% konfidensinterval: 7,2; 8,6) i atezolizumabarmen og 8,0 måneder (95% konfidensinterval: 7,2; 8,6) i kemoterapiarmen med en *hazardratio* på 0,82 (95% konfidensinterval: 0,71; 0,94). I overensstemmelse med den observerede trend i den primære analyse for 12-måneders samlet overlevelsesrate, blev der observerede numerisk højere 24-måneders og 30-måneders samlede overlevelsesrater for patienter i atezolizumabarmen, sammenlignet med kemoterapiarmen i ITT-populationen. Procentdelen af patienter, der var i live efter 24 måneder (Kaplan-Meier estimat), var 12,7 % i kemoterapiarmen og 22,5 % i atezolizumabarmen; og var efter 30 måneder (Kaplan-Meier estimat) 9,8 % i kemoterapiarmen og 18,1 % i atezolizumabarmen.

Tabel 3: Opsummering af effekt hos alle grupper (IMvigor211)

Effekt-endepunkt	Atezolizumab (n=467)	Kemoterapi (n=464)
Primært effekt-endepunkt		
Samlet overlevelse*		
Antal dødsfald (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediantid til hændelser (måneder)	8,6	8,0
95% konfidensinterval	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratificeret [‡] hazardratio (95% konfidensinterval)	0,85 (0,73; 0,99)	
Samlet overlevelse ved 12 måneder (%)**	39,2%	32,4%
Sekundære og eksploratoriske endepunkter		
Investigatorvurderet progressionfri overlevelse (RECIST v1.1)		
Antal hændelser (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Medianvarighed af progressionfri overlevelse (måneder)	2,1	4,0
95% konfidensinterval	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratificeret hazardratio (95% konfidensinterval)	1,10 (0,95; 1,26)	
Investigatorvurderet objektiv responsrate (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Antal bekræftede respondere (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% konfidensinterval	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Antal med fuldstændigt respons (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Antal med delvist respons (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Antal med stabil sygdom (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
Investigatorvurderet varighed af respons (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Median i måneder***	21,7	7,4
95% konfidensinterval	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

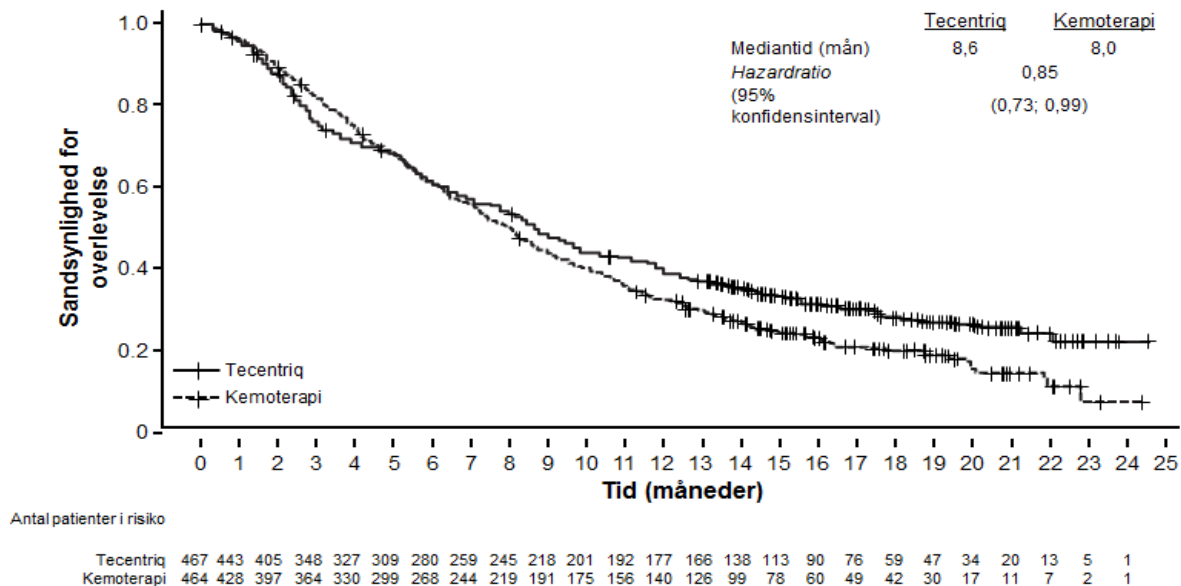
* Analyse af samlet overlevelse hos ITT-population blev udført på basis af den stratificerede log-rank-test; og resultaterne medtages udelukkende med et deskriptivt formål (p=0,0378); i overensstemmelse med det præ-specificerede analysehierarki, kan p-værdien for samlet overlevelsesanalysen i ITT-populationen ikke betragtes som statistisk signifikant.

‡Stratificeret efter kemoterapi (vinflunin vs. taxan), IC-status (<5% vs. ≥5%), antal prognostiske risikofaktorer (0 vs. 1-3) og levermetastaser (ja vs. nej).

** Baseret på Kaplan-Meier estimat.

***Respons var opretholdt hos 63% af respondere i atezolizumabarmen og hos 21% af respondere i kemoterapiarmen.

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



IMvigor210 (GO29293): Enkeltarmet studie med patienter med tidligere ubehandlet urotelialt carcinom, hvor behandling med cisplatin ikke er egnet samt med urotelialt carcinom-patienter tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et fase II, internationalt, enkeltarmet multicenter-studie med 2 kohorter (IMvigor210) med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom (også kaldet blærekræft).

Studiet omfattede i alt 438 patienter og bestod af 2 patientkohorter. Kohorte 1 inkluderede tidligere ubehandlede patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialt carcinom, der ikke var egnede til cisplatinbaseret kemoterapiregime eller havde sygdomsprogression mindst 12 måneders efter neoadjuverende behandling med platinholdigt lægemiddel eller adjuverende kemoterapiregime. Kohorte 2 inkluderede patienter, der havde modtaget mindst én platinbaseret kemoterapi for lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom eller havde oplevet sygdomsprogression inden for 12 måneder efter behandling med platinholdig neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

I kohorte 1 blev 119 patienter behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge indtil sygdomsprogression. Medianalder var 73 år. De fleste patienter var mænd (81%), og størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (91%).

Kohorte 1 omfattede 45 patienter (38%) med en ECOG-performancestatus på 0, 50 patienter (42%) med en ECOG-performancestatus på 1 og 24 patienter (20%) med en ECOG-performancestatus på 2, 35 patienter (29%) uden Bajorin-risikofaktorer (ECOG-performancestatus ≥ 2 og viskerale metastaser), 66 patienter (56%) med 1 Bajorin-risikofaktor og 18 patienter (15%) med 2 Bajorin-risikofaktorer, 84 patienter (71%) med nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 60 ml/min) og 25 patienter (21%) med levermetastaser.

Det primære effekt-endepunkt for kohorte 1 var bekræftet objektiv responsrate vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1.

Den primære analyse blev udført da alle patienter havde mindst 24 ugers opfølgning. Medianvarighed af behandling var 15,0 uger og medianvarighed af overlevelsesopfølgning var i alle grupper 8,5 måneder. Der sås klinisk relevant objektivt respons vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECISTv1.1; men når det blev sammenlignet med en præspecificeret historisk kontrol-responsfrekvens på 10% var der dog ikke statistisk signifikans for det primære endepunkt. Den bekræftede objektive responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 21,9% (95% konfidensinterval: 9,3; 40,0) hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 5\%$, 18,8% (95% konfidensinterval: 10,9; 29,0) hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ og 19,3% (95% konfidensinterval: 12,7; 27,6) i alle grupper. Medianvarighed af respons blev ikke nået i nogen af PD-L1-ekspressions-subgrupperne eller i hele gruppen. Det er endnu ikke muligt at beregne den samlede overlevelse med en hændelsesfrekvens på ca. 40%. Median samlet overlevelse for alle patient-subgrupper (PD-L1-ekspression $\geq 5\%$ og $\geq 1\%$) samt for hele gruppen var 10,6 måneder.

Der er gennemført en opdateret analyse med en median varighed af overlevelsesopfølgning på 17,2 måneder for kohorte 1. Analysen vises i tabel 4. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i nogen af PD-L1-ekspressions-subgrupperne eller i hele gruppen.

Tabel 4: Opdateret opsummering af effekt (IMvigor210 kohorte 1)

Effekt-endepunkt	PD-L1- ekspression ≥5% i IC	PD-L1- ekspression ≥1% i IC	Alle patienter
<i>Objektiv responsrate (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal responderende patienter (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% konfidensinterval	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Antal med fuldstændigt respons (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% konfidensinterval	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Antal med delvist respons (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% konfidensinterval	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<i>Varighed af objektivt respons (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Antal patienter med hændelser (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Median (måneder) (95% konfidensinterval)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE(14,1;NE)
<i>Progressionsfri overlevelse (ved uafhængigt panel; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal patienter med hændelser (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Median (måneder) (95% konfidensinterval)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<i>Samlet overlevelse</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Antal patienter med hændelser (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Median (måneder) (95% konfidenseinterval)	12,3 (6,0 ; NE)	14,1 (9,2 ; NE)	15,9 (10,4 ; NE)
Samlet overlevelsese-rate ved 1 år (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC=tumorfiltrerende immunceller; NE=kan ikke estimeres; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

I kohorte 2 var de co-primære effekt-endepunkter bekræftet objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 og investigatorvurderet objektiv responsrate i overensstemmelse med mRECIST-kriterierne (Modificeret RECIST). 310 patienter blev behandlet med atezolizumab 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge og indtil der ikke længere var klinisk effekt. Den primære analyse af kohorte 2 blev udført da alle patienter havde mindst 24 ugers opfølgning. Studiet opfyldte de co-primære endepunkter i kohorte 2 og viste statistisk signifikant objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 og investigatorvurderet mRECIST, sammenlignet med en præspecificeret historisk kontrol-responsrate på 10%.

Der blev også gennemført en analyse af kohorte 2 med en medianvarighed af overlevelsesopfølgning på 21,1 måneder. Den bekræftede objektiv responsrate, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 28,0% (95% konfidensinterval: 19,5; 37,9) hos patienter med PD-L1-ekspression ≥5%, 19,3% (95% konfidensinterval: 14,2; 25,4) hos patienter med PD-L1-ekspression ≥1% og 15,8% (95% konfidensinterval: 11,9; 20,4) i ITT-populationen. Bekræftet objektiv responsrate var ifølge investigatorvurderet mRECIST 29,0% (95% konfidensinterval: 20,4; 38,9) hos patienter med PD-L1-ekspression ≥5%, 23,7% (95% konfidensinterval: 18,1; 30,1) hos patienter med PD-L1-ekspression ≥1% og

19,7% (95% konfidensinterval: 15,4; 24,6) i ITT-populationen. Forekomst af fuldstændigt respons, vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1, var 6,1% (95% konfidensinterval: 3,7; 9,4) i ITT-populationen. Medianvarighed af respons blev ikke nået i kohorte 2 for nogen af PD-L1-ekspressionssubgrupperne eller i ITT-populationen, men blev dog nået blandt patienter med PD-L1-ekspression <1% (13,3 måneder; 95% konfidensinterval 4,2; NE).

Den samlede overlevelseshastighed ved 12 måneder var 37% i hele gruppen.

IMvigor 130 (WO30070): Randomiseret, placebo-kontrolleret, fase III multicenter-studie med atezolizumab som monoterapi og i kombination med platinholdig kemoterapi hos patienter med ubehandlet lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom

Baseret på en anbefaling fra en uafhængig dataovervågningskomité (iDMC), som følge af en tidlig gennemgang af overlevelseshastigheder, blev rekruttering af patienter i atezolizumab-monoterapibehandlingsarmen, hvis tumorer har en lav PD-L1-ekspression (mindre end 5% af immunceller var farvet positive for PD-L1 ved immunhistokemi), stoppet efter observeret nedsat samlet overlevelse for denne subgruppe. Den uafhængige dataovervågningskomité (iDMC) anbefalede ikke nogen ændring i behandlingen til patienter, der allerede var randomiseret til og fik behandling i monoterapiarmen. Ingen andre ændringer blev anbefalet.

Ikke-småcellet lungekræft

Førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft

IMpower150 (GO29436): Randomiseret, fase III-studie i kombination med paclitaxel og carboplatin, med eller uden bevacizumab, hos kemoterapi-naive patienter med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

Et åbent, multicenter, internationalt, randomiseret, fase III-studie, IMpower150, blev gennemført for at evaluere virkning og sikkerhed af atezolizumab i kombination med paclitaxel and carboplatin, med eller uden bevacizumab, hos kemoterapi-naive patienter med metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft.

Følgende patienter blev ekskluderet fra studiet: Autoimmun sygdom i anamnesen, administration af levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden inklusion, administration af systemisk immunstimulerende midler inden for 4 uger eller systemisk immunsupprimerende midler inden for 2 uger inden inklusion, aktiv eller ubehandlede hjernemetastaser og tydelig tumorinfiltration i de store thorakale kar eller tydelig kavitation af lunge læsioner, set ved billeddannelse. Tumoranalyser blev udført hver 6. uge i de første 48 uger efter første serie, dag 1 og herefter hver 9. uge. Tumorprøver blev evalueret for PD-L1-ekspression på tumorceller og for tumorinfiltrerende immunceller. Resultaterne blev anvendt til at definere subgrupperne af PD-L1-ekspression til brug for analyserne beskrevet nedenfor.

Der blev i alt inkluderet 1202 patienter, som var randomiseret (1:1:1) til at få et af behandlingsregimerne beskrevet i tabel 5. Randomiseringen blev stratificeret ved køn, tilstedeværelsen af levermetastaser og PD-L1-tumorekspression på tumorceller og tumorinfiltrerende immunceller.

Tabel 5: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower150)

Behandlingsregime	Induktion (fire eller seks 21-dages cyklus)	Vedligeholdelse (21-dages cyklus)
A	Atezolizumab ^a (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

^a Atezolizumab blev administreret indtil investigator vurderet mangel af klinisk effekt.

^b Startdosis for paclitaxel til patienter med asiatisk race/etnicitet var 175 mg/m² på grund af højere overordnede niveauer af hæmatologiske toksiciteter hos patienter fra asiatiske lande sammenlignet med patienter fra ikke-asiatiske lande.

^c Paclitaxel og carboplatin administreres indtil 4 eller 6 serier er afsluttet, eller progressiv sygdom, uacceptabel toksicitet, hvad end der forekommer først.

^d Bevacizumab administreres indtil progressive sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Demografi og *baseline* karakteristika for sygdommen i studiepopulationen var velafbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 63 år (interval: 31 til 90), og 60% af patienterne var mænd. Størstedelen patienterne var hvide (82%). Ca. 10% af patienterne havde kendt EGFR-mutation, 4% havde kendt ALK-rearrangement, 14% havde levermetastaser ved *baseline*, og de fleste patienter var aktive eller tidligere rygere (80%). ECOG-status ved *baseline* var 0 (43%) eller 1 (57%). 51% af patienternes tumorer havde PD-L1-ekspression på $\geq 1\%$ TC eller $\geq 1\%$ IC, og 49% af patienternes tumorer havde PD-L1-ekspression på $< 1\%$ TC og $< 1\%$ IC.

Ved den endelige analyse af progressionsfri overlevelse havde patienterne en median opfølgningstid på 15,3 måneder. ITT-populationen, herunder patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangement, som tidligere skulle have været behandlet med tyrosinkinasehæmmere, viste klinisk betydningsfuld forbedring i progressionsfri overlevelse i arm B sammenlignet med arm C (*Hazardratio*: 0,61 (95% konfidensinterval: 0,52; 0,72) median progressionsfri overlevelse 8,3 versus 6,8 måneder).

Ved interimanalysen af den samlede overlevelse havde patienterne en median opfølgningstid på 19,7 måneder. Nøgleresultaterne, fra denne analyse og ligeledes analysen af opdateret progressionsfri overlevelse for ITT-populationen, vises i tabel 6 og 7. Kaplan-Meier-kurven for samlet overlevelse i ITT-populationen vises i figur 2. Figur 3 viser resultaterne af den samlede overlevelse i ITT samt i PD-L1-subgrupperne. Opdaterede resultater for progressionsfri overlevelse vises også i figur 4 og 5.

Tabel 6: Opsummering af opdateret effekt i ITT-populationen (IMpower150)

Effekt endepunkt	Arm A (Atezolizumab + paclitaxel + carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin)	Arm C (bevacizumab + paclitaxel + carboplatin)
Sekundære endepunkter[#]			
Investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Antal hændelser (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	6,7	8,4	6,8
95% konfidensinterval	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ^{‡^} (95% konfidensinterval)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p-værdi ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-måneder progressionsfri overlevelse (%)	24	38	20
Interimanalyse af samlet overlevelse*	n = 402	n = 400	n = 400
Antal dødsfald (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediantid til hændelser (måneder)	19,5	19,8	14,9
95% konfidensinterval	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ^{‡^} (95% konfidensinterval)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p-værdi ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-månder samlet overlevelse(%)	84	85	81
12-måneder samlet overlevelse (%)	66	68	61
Investigatorvurderet overordnet bedste respons^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Antal responderende patienter (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% konfidensinterval	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Anal fuldstændigt respons (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Antal delvist respons (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
Investigatorvurderet varighed af respons* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Median i måneder	8,3	11,5	6,0
95% konfidensinterval	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Primære effektendepunkter var progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse, og de var analyseret i ITT-WT-populationen (vildtype-populationen), dvs. udelukkelse af patienter med EGFR-mutationer eller ALK-
rearrangementer.

¹ Baseret på den stratificerede log-rank test

² Til orientering; i ITT-populationen, blev sammenligninger mellem arm B and arm C og ligeledes mellem arm A og arm C endnu ikke formelt testet i overensstemmelse med det præ-specificerede analysehierarki

³ Overordnet bedste respons for fuldstændigt respons and delvist respons

[‡] Stratificeret efter køn, tilstedeværelsen af levermetastaser, og PD-L1-ekspression på TC og IC

[^] Arm C er sammenligningsgruppen for alle *hazardratios*

* Opdateret analyse af progressionsfri overlevelse og interim analyse af samlet overlevelse ved klinisk *cut-off* 22.
januar 2018

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

Tabel 7: Opsummering af opdateret effekt for arm A versus arm B i ITT-populationen (IMpower150)

Effekt endepunkt	Arm A (Atezolizumab + paclitaxel + carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin)
Investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Antal hændelser (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	6,7	8,4
95% konfidensinterval	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ^{‡^} (95% konfidensinterval)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-værdi ^{1,2}	< 0,0001	
Interimanalyse af samlet overlevelse*	n = 402	n = 400
Antal dødsfald (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediantid til hændelser (måneder)	19,5	19,8
95% konfidensinterval	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ^{‡^} (95% konfidensinterval)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-værdi ^{1,2}	0,3000	

¹ Baseret på den stratificerede log-rank test

² Til orientering; i ITT-populationen, var sammenligninger mellem arm A og arm B ikke inkluderet i det præ-specificerede analysehierarki

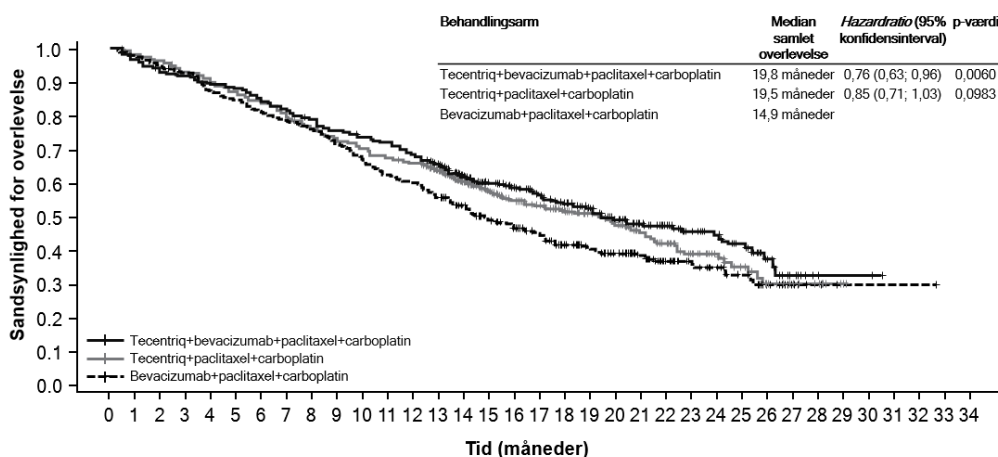
[‡] Stratificeret efter køn, tilstedeværelsen af levermetastaser, og PD-L1-ekspression på TC og IC

* Opdateret analyse af progressionsfri overlevelse og interim analyse af samlet overlevelse ved klinisk *cut-off* 22. januar 2018

[^] Arm A er sammenligningsgruppen for alle *hazardratios*

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

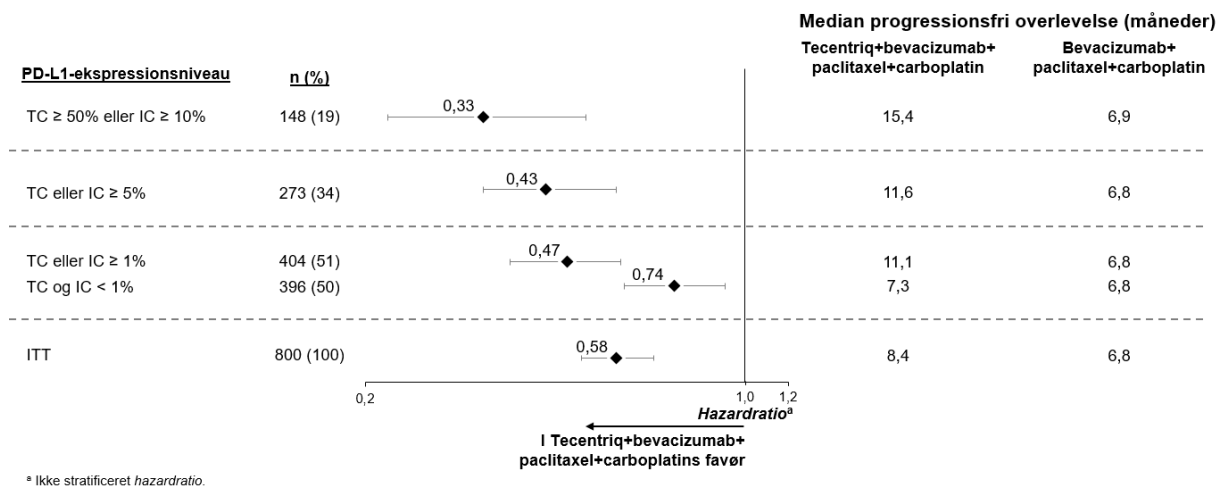
Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i ITT-populationen (IMpower150)



Antal patienter i risiko

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

Figur 5: Forest-plot over progressionsfri overlevelse fordelt på PD-L1-ekspressionen i ITT-populationen, arm B versus C (IMpower150)



I arm B, sammenlignet med arm C, viste præspecificerede subgruppeanalyser fra interim analysen for samlet overlevelse en forbedring i samlet overlevelse for patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangement (*hazardratio*: 0,54 (95% konfidensinterval: 0,29; 1,03) median samlet overlevelse blev ikke nået versus 17,5 måneder) og levermetastaser (*hazardratio*: 0,52 (95% konfidensinterval: 0,33; 0,82) median samlet overlevelse 13,3 versus 9,4 måneder). Forbedringer i progressionsfri overlevelse blev også vist hos patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangement (*hazardratio*: 0,55 (95% konfidensinterval: 0,35; 0,87) median progressionsfri overlevelse 10,0 versus 6,1 måneder) og levermetastaser (*hazardratio*: 0,41 (95% konfidensinterval: 0,26; 0,62) median progressionfri overlevelse 8,2 versus 5,4 måneder). Resultaterne for samlet overlevelse var lignende for henholdsvis subgrupper med patienter < 65 år og ≥ 65 år. Data for patienter ≥ 75 år er for begrænsede til at kunne drage konklusioner vedrørende denne population. Formel statistisk testning var ikke planlagt for alle subgruppeanalyser.

IMpower130 (GO29537): Randomiseret fase III-studie i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin hos patienter med metastatisk ikke-planocellulært ikke-småcellet lungekræft, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et åbent, randomiseret, fase III-studie, GO29537 (IMpower130) for at evaluere effekt og sikkerhed af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og carboplatin, hos kemoterapinaive patienter med metastatisk ikke-planocellulært ikke-småcellet lungekræft, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi. Patienter med EGFR mutationer eller ALK-rearrangementer skulle også tidligere have fået behandling med tyrosinkinasehæmmere.

Patienterne blev stadietildelt ifølge American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. udgave. Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde; autoimmun sygdom i anamnesen, fået administreret levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden randomisering, fået administreret immunstimulerende midler inden for 4 uger eller systemiske immunsupprimerende midler inden for 2 uger inden randomisering eller aktive eller ubehandlede CNS-metastaser. Patienter, der tidligere var behandlet med CD137-agonister eller immun checkpoint hæmmere (anti-PD-1 og anti-PD-L1 terapeutiske antistoffer) kunne ikke inkluderes i studiet. Patienter, der tidligere havde fået anti-CTLA-4 behandling, kunne imidlertid inkluderes, hvis den sidste dosis var administreret mindst 6 uger inden randomisering, og såfremt der ikke var alvorlige immunrelaterede bivirkninger fra behandling med anti-CTLA-4 (NCI CTCAE grad 3 og 4) i anamnesen. Tumoranalyser blev udført hver 6. uge i de første 48 uger efter 1. serie, og herefter hver 9. uge. Tumorprøver blev evalueret for

PD-L1-ekspression på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerede immunceller (IC), og resultaterne blev brugt til at definere subgrupperne af PD-L1-ekspression i analyserne beskrevet nedenfor.

Patienterne, inklusive dem med EGFR mutationer eller ALK-rearrangementer, blev inkluderet og randomiseret (2:1) til at få et af behandlingsregimerne beskrevet i tabel 8. Randomiseringen blev stratificeret ved køn, tilstedeværelsen af levermetastaser og PD-L1-ekspression på TC og IC. Patienterne, der fik behandlingsregime B, fik mulighed for at skifte over til atezolizumab enkeltstofbehandling efter sygdomsprogression.

Tabel 8: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower130)

Behandlingsregime	Induktion (fire eller seks 21-dages serier)	Vedligeholdelse (21-dages serier)
A	Atezolizumab (1.200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatin (AUC 6) ^c	Bedste understøttende behandling eller pemetrexed

^a Atezolizumab administreres indtil investigator-vurderet ophør af klinisk effekt

^b Nab-paclitaxel administreres på dag 1, 8 og 15 af hver serie

^c Nab-paclitaxel og carboplatin administreres indtil 4 - 6 serier er afsluttede, eller progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet, hvad end der forekommer først

Demografiske og *baseline* sygdomskaraktistika i studiepopulationen, defineret som ITT-WT, (n=679) var velafbalancerede behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 64 år (interval: 18 til 86 år). Størstedelen af patienterne var mænd (59%) og hvide (90%). Ved *baseline* havde 14,7% af patienterne levermetastaser, og de fleste patienter var aktive eller tidligere rygere (90%). Størstedelen af patienterne havde en *baseline* ECOG-performancestatus på 1 (59%) og PD-L1-ekspression <1% (ca. 52%). Af de 107 patienter i behandlingsarm B, som havde en responsstatus for stabil sygdom, patiel respons eller komplet respons efter induktionsbehandlingen, skiftede 40 patienter over til vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.

Den primære analyse blev udført på alle patienter, undtagen dem med EGFR mutationer eller ALK-rearrangementer, defineret som ITT-WT-populationen (n=679). Patienterne havde en median overlevelsesopfølgningstid på 18,6 måneder, og der sås forbedret samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse med atezolizumab, nab-paclitaxel og carboplatin sammenlignet med kontrolarmen. Nøgleresultaterne er vist i tabel 9, og Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse er vist i henholdsvis figur 6 og 8. De eksploratoriske resultater for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse fordelt på PD-L1-ekspression er vist i henholdsvis figur 7 og 9. Hos patienterne med levermetastaser sås der ikke forbedret progressionsfri overlevelse eller samlet overlevelse med atezolizumab, nab-paclitaxel og carboplatin sammenlignet med nab-paclitaxel og carboplatin (*hazardratio*: 0,93; 95% konfidensinterval: 0,59; 1,47 for progressionsfri overlevelse og *hazardratio*: 1,04; 95% konfidensinterval: 0,63; 1,72 for samlet overlevelse).

Efter sygdomsprogression fik 59% af patienterne i nab-paclitaxel og carboplatinarmen behandling med en form for immunterapi mod kræft, inklusiv atezolizumab som overkrydsningsbehandling (41% af alle patienterne) sammenlignet med 7,3% af patienterne i atezolizumab, nab-paclitaxel og carboplatinarmen.

I en eksploratorisk analyse med længere opfølgningstid (median: 24,1 måned), var median samlet overlevelse for begge behandlingsarme uændret i forhold til den primære analyse med *hazardratio*: 0,82 (95% konfidensinterval: 0,67; 1,01).

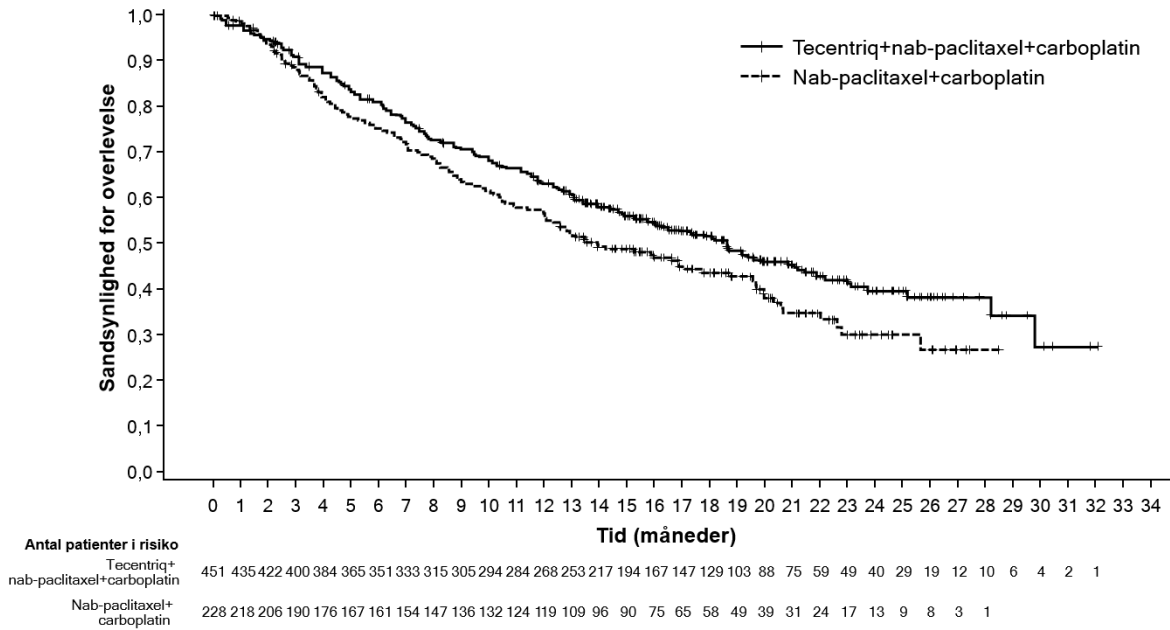
Tabel 9: Opsummering af effekt i den primære analyse af ITT-WT-populationen (IMpower130)

Effekt-endepunkter	Arm A Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatin	Arm B Nab-paclitaxel + carboplatin
Co-primære endepunkter		
<i>Samlet overlevelse</i>	n=451	n=228
Antal dødsfald (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediantid til hændelse (måneder)	18,6	13,9
95% konfidensinterval	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratificeret <i>hazardratio</i> [‡] (95% konfidensinterval)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-værdi	0,033	
Samlet overlevelse ved 12 måneder (%)	63	56
<i>Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)</i>	n=451	n=228
Antal hændelser (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	7,0	5,5
95% konfidensinterval	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratificeret <i>hazardratio</i> [‡] (95% konfidensinterval)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-værdi	< 0,0001	
12 måneders progressionsfri overlevelse (%)	29%	14%
Andre endepunkter		
<i>Investigatorvurderet objektiv responsrate (RECIST v1.1)[^]</i>	n=447	n=226
Antal bekræftede respondere (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% konfidensinterval	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Antal med komplet respons (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Antal med partiel respons (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
<i>Investigator-vurderet bekræftet varighed af respons (RECIST 1.1)[^]</i>	n=220	n=72
Median i måneder	8,4	6,1
95% konfidensinterval	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

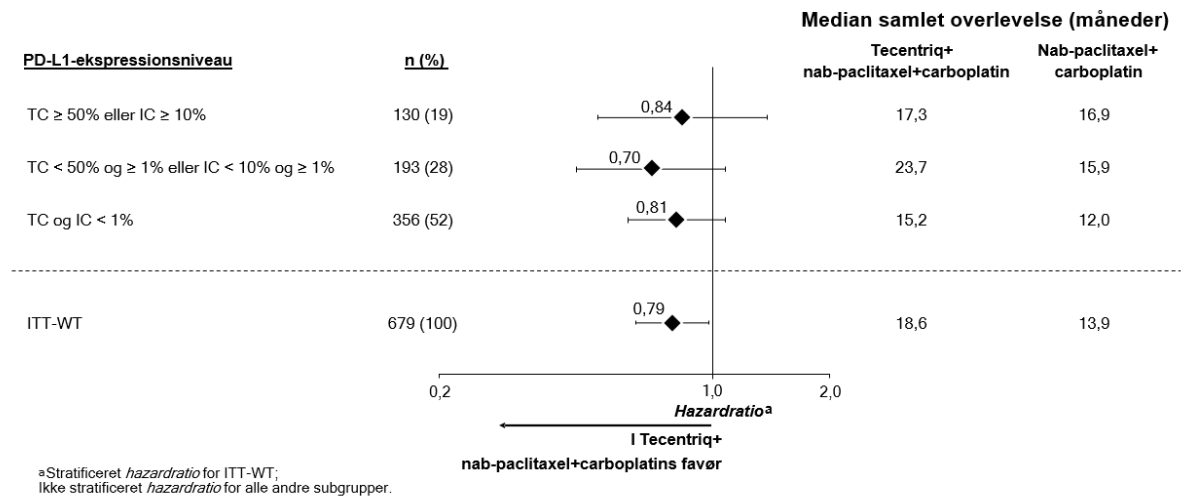
[‡] Stratificeret efter køn og PD-L1-ekspression i TC og IC

[^] Konfirmeret objektiv responsrate og varighed af respons er eksploratoriske endepunkter
RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

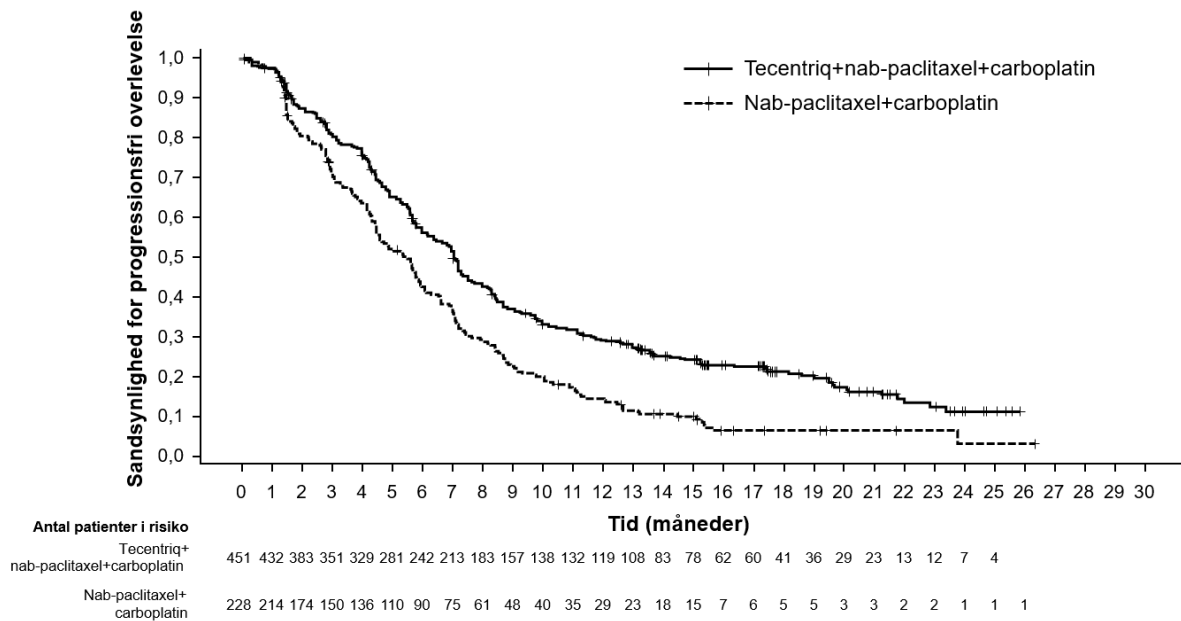
Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse (IMpower130)



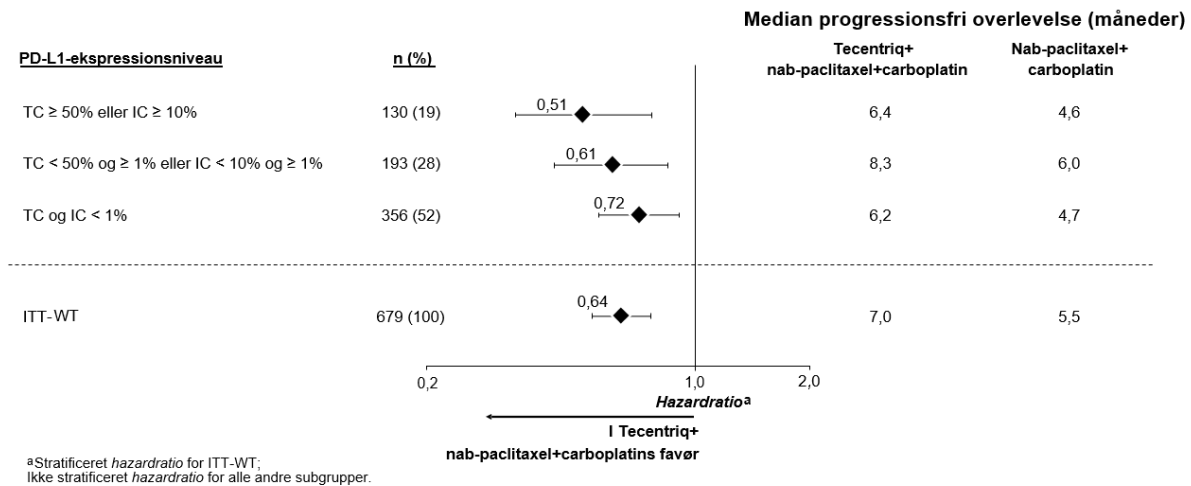
Figur 7: Forest-plot over samlet overlevelse fordelt på PD-L1-ekspression (IMpower130)



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



Figur 9: Forest-plot over progressionsfri overlevelse fordelt på PD-L1-ekspression (IMpower130)



Andenlinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft

OAK (GO28915): Randomiseret fase III-studie med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, tidligere behandlet med kemoterapi

Et åbent, internationalt, randomiseret, fase III multicenter-studie, OAK, blev gennemført for at evaluere virkning og sikkerhed af atezolizumab sammenlignet med docetaxel hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, som oplever progression under eller efter en platinholdig behandling. I dette studie ekskluderedes patienter med autoimmun sygdom i anamnesen, aktive eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser, administration af levende, svækket vaccine inden for 28 dage inden inklusion, administration af systemiske immunstimulerende midler inden for 4 uger eller systemisk immunsupprimerende lægemiddel inden for 2 uger inden inklusion. Der blev gennemført tumorvurderinger

hver 6. uge i de første 36 uger og herefter hver 9. uge. Tumorbiopsier blev evalueret prospektivt for PD-L1-ekspression på tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC). Der blev i alt inkluderet 1225 patienter, hvoraf de første 850 randomiserede patienter blev inkluderet i den primære effektanalyse jævnfør analyseplanen. Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsstatus i tumorinfiltrerende immunceller (IC), efter antallet af tidligere kemoterapibehandlinger samt efter histologi. Patienterne randomiseredes (1:1) til atezolizumab eller docetaxel.

Atezolizumab blev administreret i en fast dosis på 1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge. Dosisreduktion var ikke tilladt. Patienterne blev behandlet indtil investigator vurderede, at der ikke længere var klinisk gavn af behandlingen. Docetaxel blev administreret i en dosis på 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 i hver 3 ugers-cyklus indtil sygdomsprogression. For alle behandlede patienter var medianvarighed af behandling 2,1 måneder i docetaxel-armen og 3,4 måneder i atezolizumabarmen.

Demografi og *baseline* karakteristika for sygdommen i den primære analysepopulation var velbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 64 år (interval: 33 til 85), og 61% af patienterne var mænd. Størstedelen af patienterne var af kaukasisk etnicitet (70%). Ca. ¾ af patienterne havde ikke-planocellulær histologi (74%), 10% havde kendt EGFR-mutation, 0,2% havde kendte ALK-rearrangementer, 10% havde CNS-metastaser ved *baseline*, og de fleste patienter var aktive rygere eller tidligere rygere (82%). ECOG-status ved *baseline* var 0 (37%) eller 1 (63%). 75% af patienterne havde kun haft ét tidligere platinholdig regime.

Det primære effekt-endepunkt var samlet overlevelse. Nøgleresultaterne i dette studie med en median overlevelsesopfølgning på 21 måneder vises i Tabel 10. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i ITT-populationen vises i Figur 10. I Figur 11 vises resultaterne af den samlede overlevelse i ITT-populationen samt i PD-L1-subgrupperne, der viser, at atezolizumab har en positiv betydning for den samlede overlevelse i alle subgrupper, inklusive gruppen med PD-L1-ekspression <1% i tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC).

Tabel 10: Opsummering af effekt i den primære analysepopulation (alle grupper)* (OAK)

Effekt-endepunkt	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)
Primært effekt-endepunkt		
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediantid til hændelser (måneder)	13,8	9,6
95% konfidensinterval	(11,8 ; 15,7)	(8,6 ; 11,2)
Stratificeret [‡] hazardratio (95% konfidensinterval)	0,73 (0,62 ; 0,87)	
p-værdi**	0,0003	
Samlet overlevelse ved 12 måneder (%)***	218 (55%)	151 (41%)
Samlet overlevelse ved 18 måneder (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundære endepunkter		
Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)		
Antal hændelser (%)	380 (89%)	375 (88%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	2,8	4,0
95% konfidensinterval	(2,6 ; 3,0)	(3,3 ; 4,2)
Stratificeret hazardratio (95% konfidensinterval)	0,95 (0,82 ; 1,10)	
Investigator-vurderet samlet responsrate (RECIST v1.1)		
Antal responderende patienter (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% konfidensinterval	(10,5 ; 17,3)	(10,3 ; 17,0)
Investigator-vurderet varighed af respons (RECIST v1.1)		
Alle patienter	n=58	n=57
Median i måneder	16,3	6,2
95% konfidensinterval	(10,0 ; NE)	(4,9 ; 7,6)

IC= tumorinfiltrerende immunceller; NE= kan ikke estimeres; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

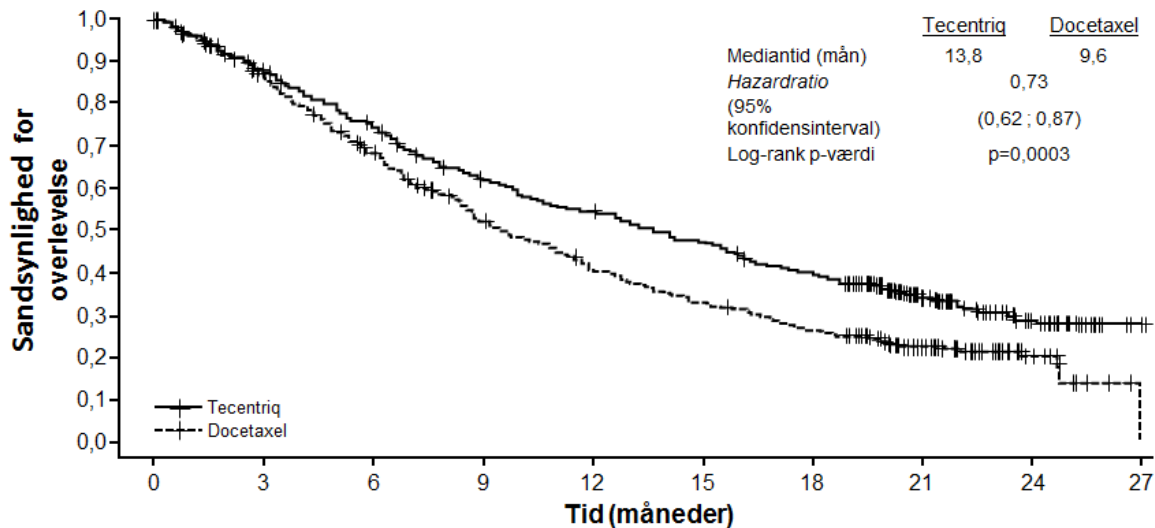
*Den primære analysepopulation består af de første 850 randomiserede patienter

‡Stratificeret efter PD-L1-ekspression i tumorinfiltrerende immunceller (IC), antal tidligere kemoterapi-regimer samt histologi.

** Baseret på den stratificerede log-rank-test

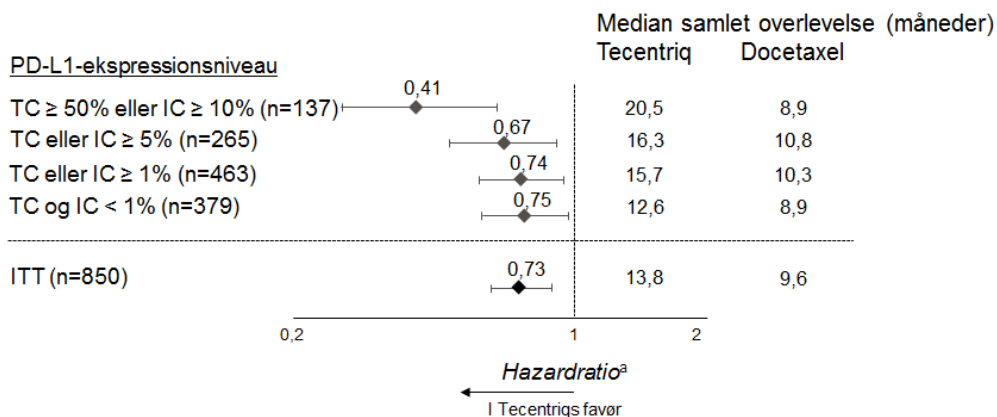
*** Baseret på Kaplan-Meier estimater

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse i den primære analysepopulation (alle patienter) (OAK)^a



Antal patienter i risiko	
Tecentriq	425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1
Docetaxel	425 390 365 336 311 286 263 236 219 195 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 16 6 3

Figur 11: Forest-plot over samlet overlevelse fordelt på PD-L1-ekspression i den primære analysepopulation (OAK)^a



^a Statificeret hazardratio for ITT og TC eller IC ≥ 1%. Ikke-stratificeret hazardratio for andre subgrupper.

Der sås en forbedring i samlet overlevelse i atezolizumab-gruppen sammenlignet med docetaxel, både hos patienter med ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft (hazardratio 0,73; 95% konfidensinterval: 0,60; 0,89; median samlet overlevelse 15,6 versus 11,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og patienter med planocellulær ikke-småcellet lungekræft (hazardratio 0,73; 95% konfidensinterval: 0,54; 0,98;

median samlet overlevelse 8,9 versus 7,7 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Den observerede forbedring i samlet overlevelse blev påvist på tværs af subgrupper, inklusive patienter med hjernemetastaser ved *baseline* (*hazardratio* 0,54; 95% konfidensinterval: 0,31; 0,94; median samlet overlevelse på 20,1 versus 11,9 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel) og patienter, som aldrig havde røget (*hazardratio* 0,71; 95% konfidensinterval: 0,47; 1,08; median samlet overlevelse på 16,3 versus 12,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel). Patienter med EGFR-mutationer havde dog ikke forbedret samlet overlevelse med atezolizumab sammenlignet med docetaxel (*hazardratio* 1,24; 95% konfidensinterval: 0,71; 2,18; median samlet overlevelse på 10,5 versus 16,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel).

Der sås forlænget tid til forværring i patientindberettede bryst smerter målt ved EORTC QLQ-LC13 med atezolizumab sammenlignet med docetaxel (*hazardratio* 0,71; 95% konfidensinterval: 0,49; 1,05; median blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene). Tid til forværring af andre lungekræftsymptomer (dvs. hoste, dyspnø og arm-/skuldersmerter) målt ved EORTC QLQ-LC13 var ens for atezolizumab og docetaxel. Disse resultater skal vurderes med forsigtighed på grund af at studiet er åbent.

POPLAR (GO28753): Randomiseret fase II-studie med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, tidligere behandlet med kemoterapi

Der er gennemført et fase II, internationalt, randomiseret, ublindt, kontrolleret multicenter-studie, POPLAR, med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, der havde oplevet progression under eller efter platinholdig behandling, uanset PD-L1-ekspression. Det primære effektresultat var samlet overlevelse. I alt 287 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til atezolizumab (1200 mg ved intravenøs infusion hver 3. uge indtil der ikke længere var klinisk gavn) eller docetaxel (75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 i hver 3-ugers cyklus indtil sygdomsprogression). Randomiseringen blev stratificeret efter PD-L1-ekspressionsstatus i IC, efter antal tidligere kemoterapi-regimer samt histologi. En opdateret analyse med i alt 200 dødsfald og en median overlevelsesopfølgning på 22 måneder viste en median samlet overlevelse på 12,6 måneder hos patienter behandlet med atezolizumab versus 9,7 måneder hos patienter behandlet med docetaxel (*hazardratio* på 0,69; 95% konfidensinterval: 0,52; 0,92). Den objektive responsrate var 15,3% versus 14,7% og medianvarighed af respons var 18,6 versus 7,2 måneder for henholdsvis atezolizumab og docetaxel.

Småcellet lungekræft

IMpower133 (GO30081): Randomiseret fase I/III-studie med patienter med småcellet lungekræft i udvidet stadie, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, i kombination med carboplatin og etoposid

Der er gennemført et fase I/III, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenter-studie, IMpower133, for at evaluere atezolizumabs effekt og sikkerhed i kombination med carboplatin og etoposid hos patienter med småcellet lungekræft i udvidet stadie, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi.

Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde: Aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, autoimmun sygdom i anamnesen, fået administreret levende, svækket vaccine inden for 4 uger inden randomisering eller fået administreret systemiske immunsupprimerende midler inden for 1 uge inden randomisering. Tumoranalyser blev udført hver 6. uge i de første 48 uger efter 1. serie, dag 1 og herefter hver 9. uge. De patienter, der opfyldte de opsatte kriterier og indvilligede i at blive behandlet efter sygdomsprogression, fik udført tumoranalyser hver 6. uge indtil behandlingsophør.

Der blev i alt inkluderet 403 patienter, som var randomiserede (1:1) til at få et af behandlingsregimerne beskrevet i tabel 11. Randomiseringen blev stratificeret efter køn, ECOG-performancestatus og tilstedeværelsen af hjernemetastaser.

Tabel 11: Intravenøse behandlingsregimer (IMpower133)

Behandlingsregime	Induktion (fire 21-dages serier)	Vedligeholdelse (21-dages serier)
A	Atezolizumab (1.200 mg) ^a + carboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Atezolizumab (1.200 mg) ^a
B	Placebo + carboplatin (AUC 5) ^b + etoposid (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^aAtezolizumab blev administreret indtil investigator vurderet mangel af klinisk effekt.

^bCarboplatin og etoposid blev administreret indtil afslutning af 4 serier, eller progressiv sygdom, eller uacceptabel toxicitet, hvad der end forekom først.

^cEtoposid blev administreret på dag 1, 2 og 3 af hver serie.

Demografiske og *baseline* sygdoms karakteristika i studiepopulationen var velafbalanceret behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 64 år (interval: 26 til 90 år), og 10% af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen af patienterne var mænd (65%), hvide (80%) og 9% havde hjernemetastaser, og de fleste patienter var aktive eller tidligere rygere (97%). ECOG-status ved *baseline* var 0 (35%) eller 1 (65%).

Ved den primære analyse havde patienterne en median overlevelses opfølgningstid på 13,9 måneder. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse ved behandling med atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid sammenlignet med kontrolarmen (*Hazardratio*: 0,70, 95 % konfidensinterval: 0,54; 0,91; median samlet overlevelse var 12,3 måneder vs. 10,3 måneder). I en eksploratorisk endelig analyse af samlet overlevelse med længere opfølgningstid (median: 22,9 måneder) var median samlet overlevelse for begge arme uændret i forhold til den primære interimanalyse af samlet overlevelse. Resultaterne for progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate og varighed af respons fra den primære analyse, samt resultaterne fra den endelige eksploratoriske analyse af samlet overlevelse er opsummeret i tabel 12. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse vises i figur 12 og 13. Data fra patienter med hjernemetastaser er for begrænsede til kunne drage en konklusion vedrørende denne population.

Table 12: Opsummering af effekt (IMpower133)

Vigtigste Effekt-endepunkter	Arm A (Atezolizumab + carboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + carboplatin + etoposid)
Co-primære endepunkter		
Samlet overlevelse*	n=201	n=202
Antal dødsfald (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediantid til hændelse (måneder)	12,3	10,3
95% konfidensinterval	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> ‡ (95% konfidensinterval)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-værdi	0,0154***	
12 måneders samlet overlevelse (%)	51,9	39,0
Investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Antal hændelser (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	5,2	4,3
95% konfidensinterval	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> ‡ (95% konfidensinterval)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-værdi	0,0170	
6 måneder progressionsfri overlevelse (%)	30,9	22,4
12 måneders progressionsfri overlevelse (%)	12,6	5,4
Andre endepunkter		
Investigator-vurderet objektiv responsrate (RECIST v1.1)**^	n=201	n=202
Antal responderende patienter (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% konfidensinterval	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Antal med komplet respons (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Antal med partialt respons (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
Investigator-vurderet varighed af respons (RECIST v1.1)**^	n = 121	n = 130
Median i måneder	4,2	3,9
95% konfidensinterval	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

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

‡ Stratificeret efter køn og ECOG-performancestatus

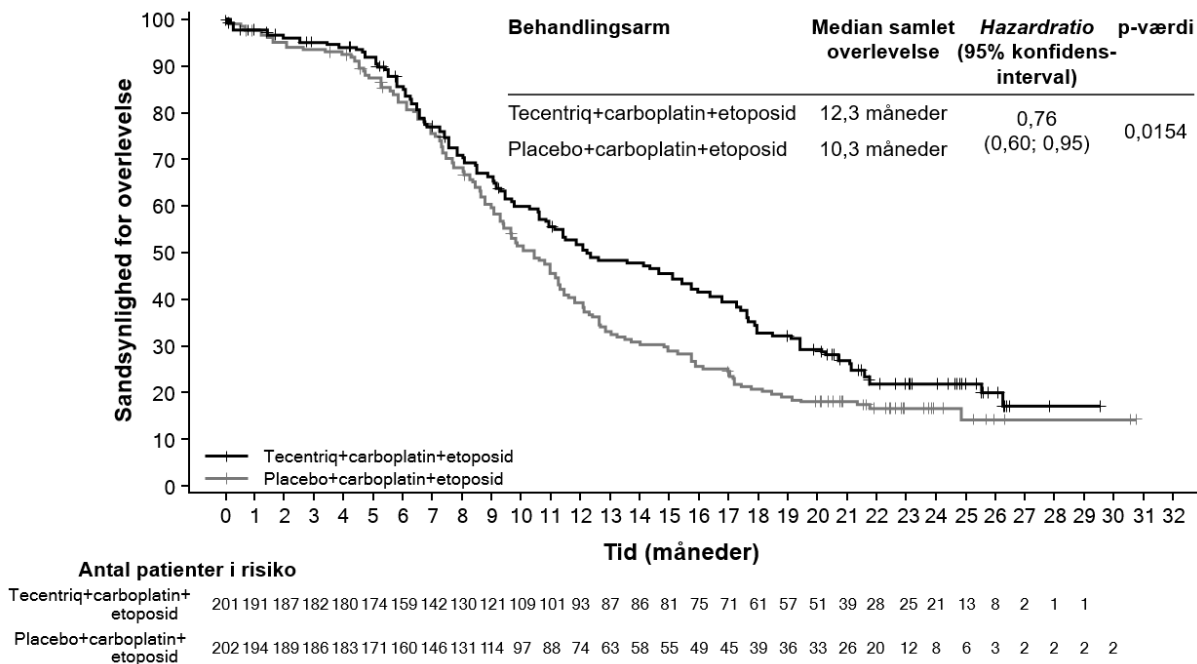
* Endelig eksploratorisk analyse af samlet overlevelse ved klinisk *cut-off* den 24. januar 2019

** Analyse af progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate og varighed af respons ved klinisk *cut-off* den 24. april 2018

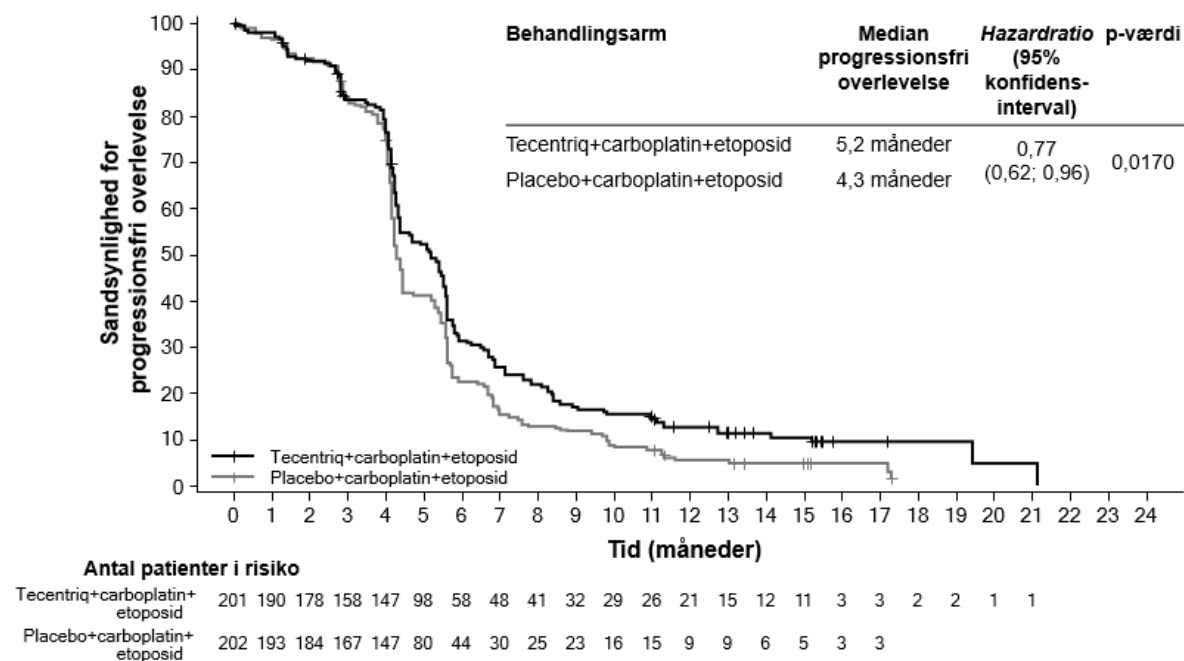
*** Kun til beskrivende formål

^ Konfirmeret objektiv responsrate og varighed af respons er eksploratoriske endepunkter

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (IMpower133)



Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (IMpower133)



Hepatocellulært carcinom

IMbrave150 (YO40245): Randomiseret fase III-studie med patienter med inoperabel hepatocellulært carcinom, som ikke tidligere har fået systemisk behandling, i kombination med bevacizumab

Der er udført et fase III, randomiseret, internationalt, åbent, multicenter-studie, IMbrave150, for at evaluere atezolizumabs virkning og sikkerhed i kombination med bevacizumab hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk og/eller inoperabelt hepatocellulært carcinom, som ikke tidligere har fået systemisk behandling. I alt blev 501 patienter randomiseret (2:1) til at modtage enten atezolizumab (1.200 mg) og 15 mg/kg bevacizumab hver 3. uge administreret ved intravenøs infusion, eller sorafenib 400 mg oralt to gange om dagen. Randomiseringen var stratificeret ved geografisk region, makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning, *baseline* α -fetoprotein og ECOG performancestatus. Patienterne i begge arme fik behandling indtil tab af klinisk effekt eller uacceptabel toksicitet. Patienterne kunne seponere enten atezolizumab eller bevacizumab (f.eks. på grund af bivirkninger) og fortsætte behandling med et enkelt produkt indtil tab af klinisk effekt eller uacceptabel toksicitet associeret med det enkelte produkt.

Studiet inkluderede voksne, hvis sygdom ikke var modtagelig for eller udviklede sig efter kirurgiske og/eller lokoregionale behandlinger, som var Child-Pugh A, ECOG 0/1 og som ikke tidligere havde fået systemisk behandling. Blødning (inklusive dødelige hændelser) er en kendt bivirkning med bevacizumab og øvre gastrointestinal blødning er en almindelig og livstruende komplikation hos patienter med hepatocellulært carcinom. Derfor blev patienterne pålagt at blive evalueret for tilstedeværelsen af varicer inden for 6 måneder inden behandling, og blev ekskluderet, hvis de havde variceal blødning inden for 6 måneder inden behandling, ubehandlede eller ufuldstændigt behandlede varicer med blødning eller var i høj risiko for blødning. For patienter med aktiv hepatitis B var HBV DNA <500 IE/ml krævet inden for 28 dage inden initiering af studiebehandling, og standard anti-HBV behandling i mindst 14 dage inden rekruttering og under hele studiet.

Patienterne blev også ekskluderet, hvis de havde moderat eller svær ascites, leverencefalopati i anamnesen, kendt fibrolamellær hepatocellulært carcinom, sarcomatoid hepatocellulært carcinom, blandet cholangiocarcinom og hepatocellulært carcinom, aktiv co-infektion med HBV og HCV, autoimmun sygdom i anamnesen, administration af en levende, svækket vaccine inden for 4 uger inden randomisering, administration af systemiske immunstimulerende stoffer inden for 4 uger eller systemiske immunsuppressive stoffer inden for 2 uger inden randomisering eller ubehandlede eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser. Tumorvurderinger blev udført hver 6. uge i de første 54 uger efter cyklus 1, dag 1, og derefter hver 9. uge.

Demografiske og *baseline* sygdomskaraktistika i studiepopulationen var velafbalancerede behandlingsarmene imellem. Medianalderen var 65 år (interval: 26 til 88 år) og 83% var mænd. Størstedelen af patienterne var asiatiske (57%) og hvide (35%). 40% var fra Asien (Japan undtaget), mens 60% var fra resten af verden. Omkring 75% af patienterne havde makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning og 37% havde en *baseline* alfa-fetoprotein \geq 400 ng/ml. *Baseline* ECOG performancestatus var 0 (62%) eller 1 (38%). De primære risikofaktorer for udvikling af hepatocellulært carcinom var hepatitis B virusinfektion hos 48% af patienterne, hepatitis C virusinfektion hos 22% af patienterne og ikke-viral sygdom hos 31% af patienterne. Hepatocellulært carcinom var kategoriseret som *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* stadie C hos 82% af patienterne, stadie B hos 16% af patienterne og stadie A hos 3% af patienterne.

De co-primære virkningsendepunkter var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1. Ved den primære analyse havde patienterne en median overlevelses opfølgningstid på 8,6 måneder. Data viste en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 med atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib. En statistisk signifikant forbedring blev også observeret i bekræftet objektiv responsrate vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 og hepatocellulært carcinom modificeret RECIST (mRECIST). De vigtigste virkningsresultater er opsummeret i tabel 13. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse vises i figur 14 og 15.

Tabel 13: Opsummering af virkning (IMbrave150)

Vigtigste virkningsendepunkter	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
Samlet overlevelse	n=336	n=165
Antal dødsfald (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Mediantid til hændelse (måneder)	NE	13,2
95% konfidensinterval	(NE; NE)	(10,4; NE)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> [‡] (95% konfidensinterval)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-værdi ¹	0,0006	
6 måneders samlet overlevelse (%)	84,8%	72,3%
Progressionsfri overlevelse vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel, RECIST 1.1	n=336	n=165
Antal hændelser (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	6,8	4,3
95% konfidensinterval	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratificeret <i>hazard ratio</i> [‡] (95% konfidensinterval)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-værdi ¹	<0,0001	
6 måneders progressionsfri overlevelse	54,5%	37,2%
Objektiv responsrate vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel, RECIST 1.1	n=326	n=159
Antal bekræftede responderende patienter (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% konfidensinterval	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-værdi ²	<0,0001	
Antal med komplet respons (%)	18 (5,5%)	0
Antal med partialt respons (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Antal med stabil sygdom (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
Varighed af respons vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel, RECIST 1.1	n=89	n=19
Median i måneder	NE	6,3
95% konfidensinterval	(NE; NE)	(4,7; NE)
Interval (måneder)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
Objektiv responsrate vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel, HCC mRECIST	n=325	n=158
Antal bekræftede responderende patienter (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% konfidensinterval	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-værdi ²	<0,0001	
Antal med komplet respons (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)

Antal med partielt respons (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Antal med stabil sygdom (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
Varighed af respons vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel, HCC mRECIST	n=108	n=21
Median i måneder	NE	6,3
95% konfidensinterval	(NE; NE)	(4,9; NE)
Interval (måneder)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Stratificeret efter geografisk region (Asien (Japan undtaget) vs. resten af verden), makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær), og *baseline* alfa-fetoprotein (<400 vs. ≥400 ng/ml)

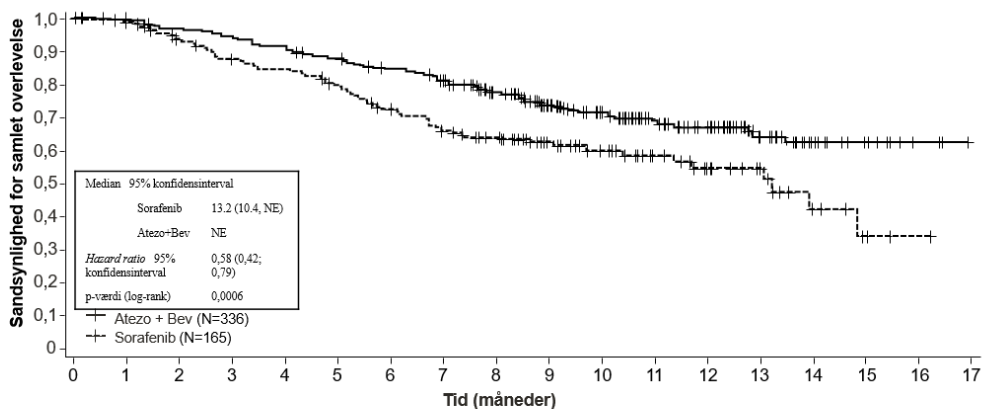
1. Baseret på 2-sidet stratificeret log-rank test

2. Nominale p-værdier baseret på 2-sidet Cochran-Mantel-Haenszel test

+ betegner en censureret værdi

RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1, HCC mRECIST = hepatocellulært carcinom modificeret RECIST, NE=kan ikke estimeres

Figur 14: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse i ITT-populationen (IMbrave150)

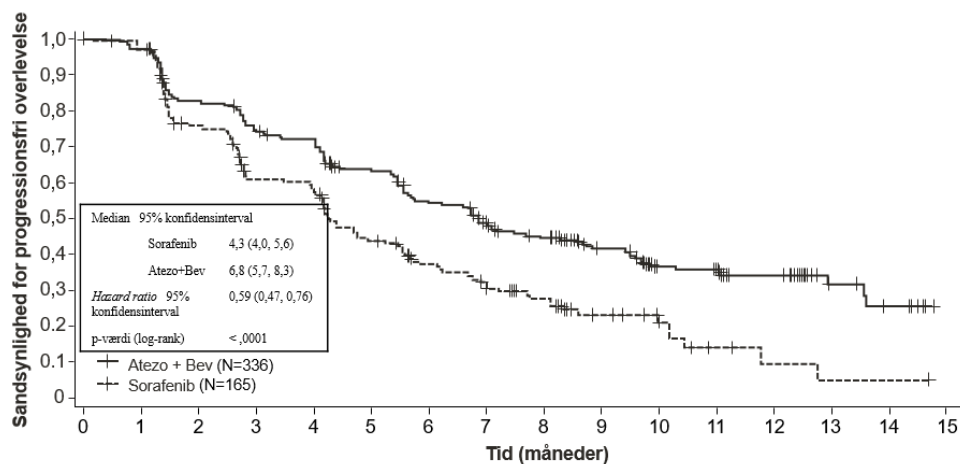


Antal patienter i risiko																			
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE	
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE	

Hazard ratio og p-værdi er fra stratificeret analyse.

Stratificeringsfaktorer inkluderer geografisk region (Asia (Japan undtaget) vs. resten af verden), makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og alfa-fetoprotein (<400 vs. ≥400 ng/ml) ved screening per IxRS.

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse vurderet af et uafhængigt bedømmelsespanel ved hjælp af RECIST v1.1 i ITT-populationen (IMbrave150)



Antal patienter i risiko		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Atezo + Bev		336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib		165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Hazard ratio og p-værdi er fra stratificeret analyse.

Stratificeringsfaktorer inkluderer geografisk region (Asia (Japan undtaget) vs. resten af verden), makrovaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk spredning (tilstede vs. fravær) og alfa-føtoprotein (<400 vs >=400 ng/ml) ved screening per IxRS.

Effekt hos ældre

Der er ikke observeret generelle forskelle i effekt mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter, der fik atezolizumab enkeltstofbehandling. I studie IMpower150 blev en alder på ≥ 65 år forbundet med formindsket effekt hos patienter, der fik atezolizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel.

I studierne IMpower150 og IMpower133 er data for patienter ≥ 75 år for begrænsede til at kunne drage en konklusion vedrørende denne population.

Pædiatrisk population

Der blev udført et tidlig fase, åbent multicenter-studie med pædiatriske- (< 18 år, n=69) og yngre voksne patienter (18-30 år, n=18) med recidiverende eller progressive solid tumorer samt med Hodgkins- og non-Hodgkins lymfom, for at evaluere atezolizumabs sikkerhed og farmakokinetik. Patienterne blev behandlet med 15 mg/kg atezolizumab intravenøst hver 3. uge (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen af atezolizumab øgedes proportionelt over dosisintervallet 1 mg/kg til 20 mg/kg, herunder ved den faste dosis på 1200 mg, administreret hver 3. uge. En populationsanalyse af 472 patienter beskriver atezolizumabs farmakokinetik for dosisintervallet: 1 til 20 mg/kg med en lineær 2-kompartiment dispositionsmodel med førsteordenselimination. En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at steady-state opnås efter gentagen dosering efter 6-9 uger (2-3 serier). Den systemiske akkumulering i arealet under kurven, maksimal koncentration og dal-koncentration var henholdsvis 1,91; 1,46 og 2,75 gange.

Absorption

Atezolizumab administreres som intravenøs infusion. Andre administrationsveje er ikke undersøgt.

Fordeling

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at det centrale, kompartmentale fordelingsvolumen hos den typiske patient er 3,28 l, og at volumen ved steady-state er 6,91.

Biotransformation

Atezolizumabs metabolisme er ikke direkte undersøgt. Antistoffer udskilles principielt ved katabolisme.

Elimination

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at clearance af atezolizumab er 0,200 l/dag og, at den typiske halveringstid er 27 dage.

Særlige populationer

Baseret på en responsanalyse af populationsfarmakokinetik og eksponering, påvirkede alder (21-89 år), region, etnicitet, nedsat nyrefunktion, let nedsat leverfunktion, niveau af PD-L1-ekspression eller ECOG-performancestatus ikke atezolizumabs farmakokinetik. Kropsvægt, køn, positiv ADA-status, albuminniveauer og tumorbyrde har en statistisk signifikant, men ikke klinisk relevant effekt på atezolizumabs farmakokinetik. Dosisjusteringer frarådes.

Ældre

Der er ikke gennemført studier med atezolizumab specifikt hos ældre patienter. Alderens betydning for atezolizumabs farmakokinetik er vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse. På baggrund af data fra patienter i aldersgruppen 21-89 år (n=472), og en median på 62 år, kunne alder ikke identificeres som et signifikant kovariat, der påvirkede atezolizumabs farmakokinetik. Der er ikke observeret klinisk betydningsfuld forskel i atezolizumabs farmakokinetik blandt patienter <65 år (n=274), patienter i aldersgruppen 65-75 år (n=152) og patienter >75 år (n=46) (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske resultater fra et åbent, tidlig fase multicenter-studie, som blev udført med pædiatriske (< 18 år, n=69) og yngre voksne patienter (18-30 år, n=18), viser, at atezolizumabs clearance og distributionsvolumen, når der var normaliseret for kropsvægt, var sammenlignelige for pædiatriske patienter, som modtog 15 mg/kg, og yngre voksne patienter, som modtog 1.200 mg atezolizumab hver 3. uge, med en tendens til lavere eksponering med lavere kropsvægt hos pædiatriske patienter. Disse forskelle var ikke forbundet med et fald i koncentrationen af atezolizumab under målet for terapeutisk eksponering. Data for børn < 2 år er begrænsede, og der kan derfor ikke drages en endelig konklusion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført studier med henblik på at undersøge atezolizumab specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion. I den farmakokinetiske populationsanalyse fandtes ingen klinisk betydelige forskelle i clearance af atezolizumab hos patienter med let (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²; n=208) eller moderat svær (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n=116) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Kun få patienter havde svær nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 15-29 ml/min/1,73 m²; n=8) (se pkt. 4.2). Det vides ikke om svært nedsat nyrefunktion påvirker atezolizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført studier med atezolizumab specifikt hos patienter med nedsat leverfunktion. I den farmakokinetiske populationsanalyse fandtes ingen klinisk betydelige forskelle i clearance af atezolizumab observeret hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin ≤ øvre referencegrænse og ASAT > øvre referencegrænse eller bilirubin >1,0 til 1,5 gange øvre referencegrænse og enhver ASAT) eller hos patienter

med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin > 1,5 til 3 gange øvre referencegrænse og enhver ASAT) i forhold til patienter med normal leverfunktion (bilirubin ≤ øvre referencegrænse og ASAT ≤ øvre referencegrænse). Der foreligger ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion (bilirubin >3 gange øvre referencegrænse og enhver ASAT). Nedsat leverfunktion er defineret ud fra NCI-ODWG's (*National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*) kriterier for nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Det vides ikke om svært nedsat leverfunktion (bilirubin >3 gange øvre referencegrænse samt enhver ASAT) påvirker atezolizumabs farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet

Der er ikke gennemført carcinogenicitetsstudier med henblik på at vurdere atezolizumabs carcinogene potentiale.

Mutagenicitet

Der er ikke gennemført mutagenicitetsstudier med henblik på at vurdere atezolizumabs mutagene potentiale. Monoklonale antistoffer forventes dog ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Fertilitet

Der er ikke gennemført fertilitetsstudier med atezolizumab; dog har studiet vedrørende kronisk toksicitet omfattet en vurdering af han- og huncynomolgusabers reproduktive organer. Ugentlig administration af atezolizumab til hun-aber, til et AUC ca. 6 gange højere end det hos mennesker behandlet med anbefalet dosis, forårsagede uregelmæssig menstruationscyklus og manglende nydannelse af corpora lutea i ovarierne, som var reversible. Der sås ingen påvirkning af mandlige reproduktionsorganer.

Teratogenicitet

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier eller teratogenicitetsstudier med dyr med atezolizumab. Dyrestudier har vist, at hæmning af PD-L1/PD-1-vejen kan medføre immunrelateret afstødning af fostret og føtal død. Administration af atezolizumab kan skade fostret og forårsage embryoletalitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
Eddikesyre, koncentreret
Saccharose
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk brugsholdbarhed i op til 24 timer ved ≤ 30 °C og i op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C efter fortynding.

Af mikrobiologiske hensyn bør den fortyndet opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold brugerens ansvar og ville normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 8 timer ved stuetemperatur (≤ 25 °C), medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke fryses.

Opbevar hætteglas i æsken for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med butylgummiprop og aluminiumsforsegling med en blå *flip-off* plastikhætte indeholdende 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tecentriq indeholder ikke antimikrobiologisk konserveringsmiddel eller bakteriestatiske midler og bør fortyndes af sundhedspersonale ved hjælp af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den fortyndede opløsning.

Aseptisk klargøring, håndtering og opbevaring

Aseptisk håndtering skal sikres, når infusionen klargøres. Klargøringen skal:

- udføres under aseptiske betingelser af uddannet personale i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især hvad angår aseptisk fortynding af parenterale produkter.
- foregå i et aftræksskab med laminar strømning eller et biologisk sikkerhedsskab med anvendelse af standardforholdsreglerne for sikker håndtering af intravenøse midler.
- efterfølges af passende opbevaring af den fortyndet opløsning til intravenøs infusion, for at sikre opretholdelse af de aseptiske betingelser.

Må ikke rystes.

Fortyndingsvejledning

Træk 20 ml Tecentriq koncentrat fra hætteglasset, som fortyndes i en polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO), polyethylen (PE) eller polypropylen (PP) infusionspose indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning. Efter fortynding, skal den endelige koncentration af den fortyndede opløsning være mellem 3,2 og 16,8 mg/ml.

For at blande opløsningen, vendes posen forsigtigt for at undgå skumdannelse. Infusionen anvendes straks efter fortynding (se pkt. 6.3).

Parenterale lægemidler skal efterses for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, må opløsningen ikke anvendes.

Der er ikke set uforlidelighed mellem Tecentriq og infusionsposer med kontaktoverflader af polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO), polyethylen (PE) eller polypropylen (PP). Derudover er der ikke set uforlidelighed med *in-line* filtermembraner bestående af polyethersulfon eller polysulfon samt infusionsæt og andre infusionshjælpemidler bestående af PVC, PE, polybutadien eller polyetherurethan. Brug af *in-line* filtermembraner er valgfri.

Tecentriq må ikke administreres sammen med andre lægemidler i samme infusionslange.

Bortskaffelse

Udledning af Tecentriq i miljøet bør begrænses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1220/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. januar 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.