

▼ 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 840 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et 14 ml hætteglas med koncentrat indeholder 840 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

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

- 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).

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR mutation eller ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq (se pkt. 5.1).

Tecentriq er i kombination med nab-paclitaxel indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triplenegativ brystkræft (TNBC), hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, og som ikke tidligere har modtaget kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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 eller triplenegativ brystkræft

Tidligere ubehandlede patienter med urotelialt carcinom eller triplenegativ brystkræft, 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:

- 840 mg administreret intravenøst hver 2. uge, eller
- 1680 mg administreret intravenøst hver 4. uge.

Tecentriq i kombination med nab-paclitaxel til førstelinjebehandling af metastatisk triplenegativ brystkræft

Anbefalet dosis af Tecentriq er 840 mg administreret som intravenøs infusion efterfulgt af 100 mg/m² nab-paclitaxel. For hver behandlingsserie på 28 dage, administreres Tecentriq på dag 1 og 15, og nab-paclitaxel administreres på dag 1, 8 og 15. Se også produktresuméet for kombinationsproduktet (se pkt. 5.1).

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.

For triplenegativ brystkræft anbefales det, at patienterne behandles med Tecentriq indtil sygdomsprogression eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles (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 passende 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).

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, triplenegativ brystkræft, 2. linje urotelialt carcinom og hepatocellulært carcinom (se pkt. 4.4 og 5.1, for hepatocellulært carcinom se pkt. 4.4 og 5.1 i produktresuméet for Tecentriq 1.200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning).

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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 blodglucose inden og periodisk under behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab som klinisk indiceret.

Patienter ekskluderet fra kliniske studier

Patienter med følgende 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%).

Beskrivelse af kliniske forsøg med Tecentriq kan findes under punkt 5.1 i produktesuméet for Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

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

Atezolizumab enkeltstofbehandling		Atezolizumab kombinationsbehandling
Ikke almindelig	Guillain-Barré-syndrom ^p , meningoencefalitis ^q	
Sjælden	Myastenisk syndrom ^r	
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
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, rygmerter, smerter i bevægeapparatet ^{aa}	Artralgi, smerter i bevægeapparatet ^{aa} , rygmerter
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

Atezolizumab enkeltstofbehandling		Atezolizumab kombinationsbehandling
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 thyroideafunktionstest, 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 samlet 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, svælgerirritation.

^x Inkluderer indberetninger om autoimmun pankreatitis, pankreatitis, akut pankreatitis, forøget 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 erytrodysæstetisk 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, lungeseptis, 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 endokrinopater

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 indebar 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-immunresponsen 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 immunresponsen, inklusiv reaktivering af antitumor-immunresponsen 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

Se produktresuméet for Tecentriq 1200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning for beskrivelse af studie med Tecentriq 1200 mg administreret hver 3. uge.

Varighed af behandling

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

- Ingen symptomer (inklusiv forværring af laboratorieværdier [f.eks. ny eller forværret hypercalcæmi]) på utvetydige 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 protokoltiladte medicinske interventioner inden dosering gentages
- Evidens for klinisk effekt, efter investigators vurdering

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

Uroteliale carcinom

IMvigor211 (GO29294): Randomiseret studie med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk uroteliale 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 uroteliale 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 sygdomskaraktistika 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 kaukasiske 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 uroteliale carcinomer 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 uroteliale carcinomer. 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 observeret 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)		
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)		
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.

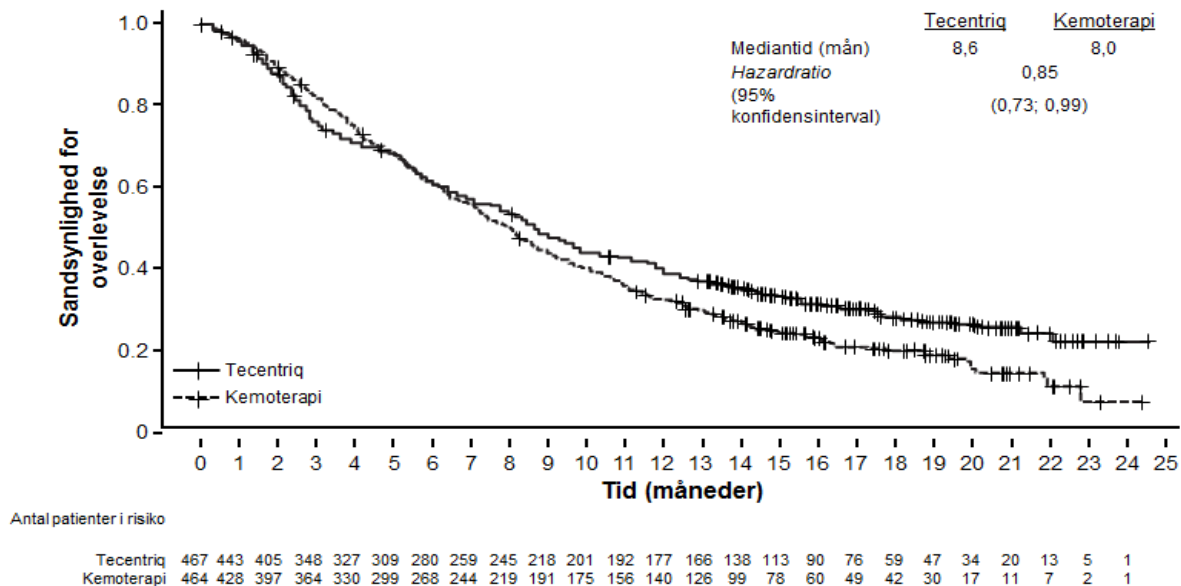
* Analyse af samlet overlevelse hos ITT-population blev udført på basis af den stratificerede log-rank-test; og resultaterne medtages udelukkende med et deskriptivt formål (p=0,0378); i overensstemmelse med det præspecificerede analysehierarki, kan p-værdien for samlet overlevelsesanalysen i ITT-populationen 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% konfidensinterval)	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=tumorinfiltrerende 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

Andenlinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft

OAK (GO28915): Randomiseret fase III-studie med patienter med lokalt fremskredent 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 fremskredent 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 kaukasiske etnicitet (70%). Ca. ¾ af patienterne havde ikke-planocellulær histologi (74%), 10% havde kendt EGFR-mutation, 0,2% havde kendte ALK-arrangementer, 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 5. Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse i ITT-populationen vises i figur 2. I figur 3 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 5: 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.

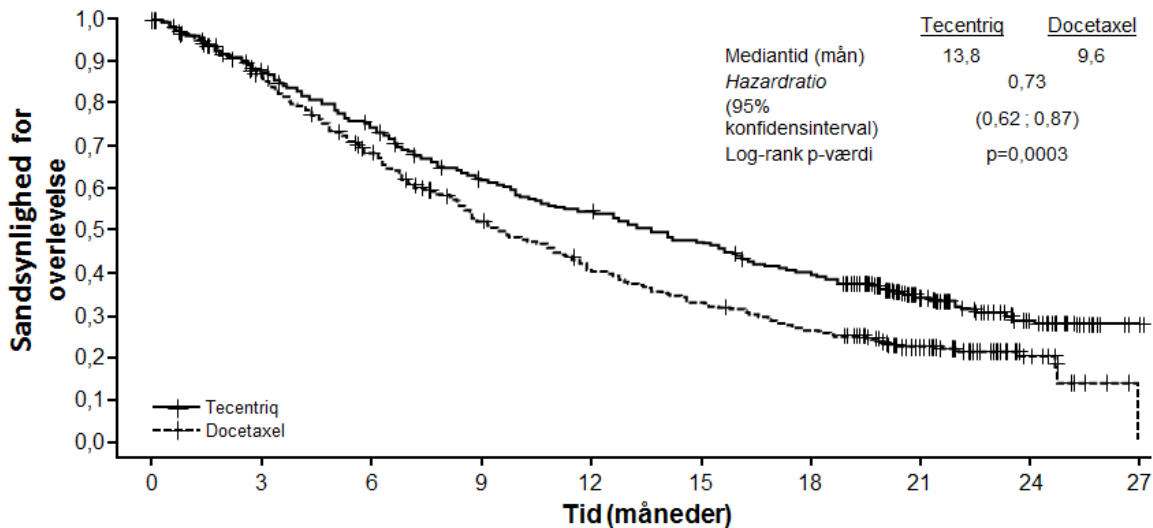
*Den primære analysepopulation består af de første 850 randomiserede patienter

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

** Baseret på den stratificerede log-rank-test

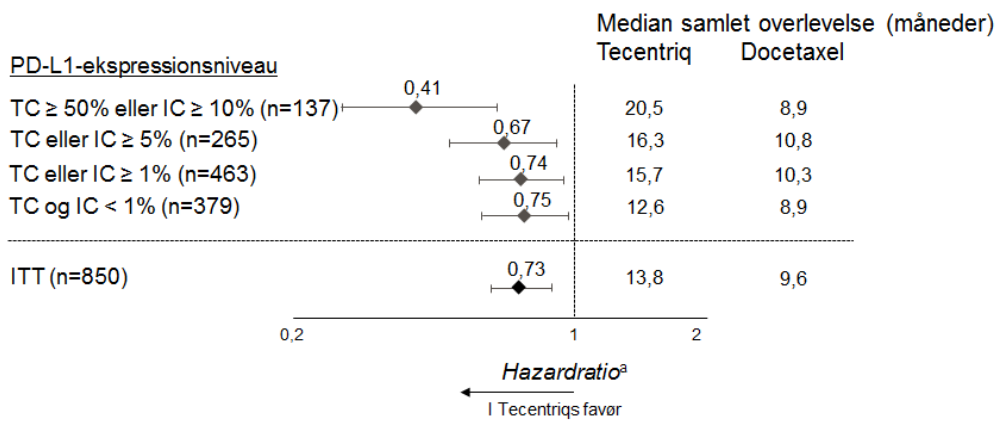
*** Baseret på Kaplan-Meier estimater

Figur 2: Kaplan-Meier-kerne 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 3: 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.

Triplenegativ brystkræft

IMpassion130 (WO29522): Randomiseret fase III-studie med patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk triplenegativ brystkræft, som ikke tidligere er behandlet for metastatisk sygdom

Der er gennemført et randomiseret, dobbeltblindt, toarmet, internationalt, placebo-kontrolleret fase III-multicenter-studie (IMpassion130) med henblik på at evaluere effekt og sikkerhed af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel, hos patienter med inoperabel lokalt fremskredent eller metastatisk triplenegativ brystkræft, som ikke tidligere havde modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom. Patienterne skulle være berettiget til taxan enkeltstofbehandling (dvs. fravær af hurtig klinisk progression, livstruende visceral metastaser eller behov for hurtig symptom og/eller sygdomskontrol) og blev ekskluderet, hvis de tidligere havde modtaget kemoterapi som neoadjuvant- eller adjuvantbehandling inden for de sidste 12 måneder. Patienter blev også ekskluderet hvis de havde autoimmun sygdom i anamnesen, havde fået levende, svækket vaccine inden for 4 uger inden inklusion, havde fået systemisk immunstimulerende middel inden for 4 uger eller systemisk immunsupprimerende middel inden for 2 uger inden inklusion, samt patienter med ubehandlet, symptomatisk eller kortikosteroidafhængige hjernemetastaser. Der blev udført tumoranalyse efter 1. serie 1. dag hver 8. uge (\pm 1 uge) i de første 12 måneder og herefter hver 12. uge (\pm 1 uge).

I alt deltog 902 patienter, som blev stratificeret efter forekomsten af levermetastaser, tidligere taxanbehandling og status for PD-L1-ekspression i tumorinfiltrerede immunceller (IC) (PD-L1 farvede

tumorfiltreerede immunceller [IC] <1% af tumorarealet vs. \geq 1% af the tumorarealet) vurderet ved VENTANA PD-L1 (SP142) assay.

Patienter blev randomiseret til at få atezolizumab 840 mg eller placebo administreret ved intravenøs infusion på dag 1 og 15 for hver serie af 28 dage, samt nab-paclitaxel (100 mg/m²) administreret ved intravenøs infusion på dag 1, 8 og 15 for hver serie af 28 dage. Patienterne modtog behandling indtil radiografisk sygdomsprogression defineret ved RECIST v1.1 eller uacceptabel toksicitet. Hvis nab-paclitaxel blev seponeret på grund af uacceptabel toksicitet, kunne behandling med atezolizumab fortsættes. Medianen af antal behandlingsserier var 7 for atezolizumab og 6 for nab-paclitaxel for hver behandlingsarm.

Demografi og *baseline* sygdoms karakteristika i studie-population var velbalanceret behandlingsarmene imellem. Størstedelen af patienterne var kvinder (99,6%), 67,5% var hvide og 17,8% var asiater. Medianalderen var 55 år (interval: 20 til 86 år). *Baseline* ECOG-performance status var 0 (58,4%) eller 1 (41,3%). Overordnet havde 41% af patienterne PD-L1-ekspression \geq 1%, 27% havde levermetastaser og 7% havde asymptomatiske hjernemetastaser ved *baseline*. Omkring halvdelen af patienterne havde modtaget taxan (51%) eller anthracyklin (54%) som (neo)adjuverende behandling. Patientdemografi og kræftsygdom ved *baseline* hos patienter med PD-L1-ekspression \geq 1% var generelt repræsentativt for den brede studiepopulation.

Det co-primære effekt-endepunkt inkluderede investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (PFS) hos ITT populationen og patienter med PD-L1-ekspression \geq 1% per RECIST v1.1, samt samlet overlevelse (OS) hos ITT populationen og patienter med PD-L1-ekspression \geq 1%. Det sekundære effekt-endepunkt inkluderede objektiv responsrate og varighed af respons per RECIST v1.1.

Resultater fra IMpassion130, målt ved den endelige analyse for progresionsfri overlevelse, objektiv responsrate og varighed af respons hos patienter med PD-L1-ekspression \geq 1% med en median overlevelsesopfølgning på 13 måneder er vist i tabel 6 og Kaplan-Meier-kurven for progressionsfri overlevelse er vist i figur 4. Patienter med PD-L1-ekspression <1% viste ikke forbedret progressionsfri overlevelse ved tilføjelse af atezolizumab til nab-paclitaxel (*Hazardratio*: 0,94 (95% konfidensinterval: 0,78; 1,13)).

Den endelige analyse for samlet overlevelse var gennemført hos patienter med PD-L1 ekspression \geq 1% med en medianopfølgning på 19,12 måneder. Resultaterne for samlet overlevelse er vist i tabel 6 og i Kaplan-Meier-kurven i figur 5. Patienter med PD-L1-ekspression < 1% viste ikke forbedret samlet overlevelse ved tilføjelse af atezolizumab til nab-paclitaxel (*Hazardratio*: 1,02, 95% konfidensinterval: 0,84; 1,24).

Der er gennemført en eksploratorisk subgruppeanalyse af patienter med PD-L1-ekspression \geq 1% for at undersøge tidligere (neo)adjuverende behandling, BRCA 1/2-mutationer og asymptomatiske hjernemetastaser ved *baseline*.

For patienterne, der tidligere havde fået (neo)adjuverende behandling (n=242), var *hazardratio* for primær (endelig) progressionsfri overlevelse 0,79, og 0,77 for endelig samlet overlevelse. For patienterne, der ikke tidligere havde fået (neo)adjuverende behandling (n=127), var *hazardratio* for primær (endelig) progressionsfri overlevelse 0,44 og 0,54 for endelig samlet overlevelse.

I IMpassion130 studiet havde 89 patienter (15%) ud af de 614 testede patienter, patogene BRCA1/2-mutationer. I PD-L1+/BRCA1/2-mutation subgruppen fik 19 patienter atezolizumab og nab-paclitaxel og 26 patienter placebo og nab-paclitaxel. Baseret på den eksploratoriske analyse og det lille antal patienter taget i betragtning, ser det ud til, at tilstedeværelsen af BRCA 1/2-mutationer ikke påvirker den kliniske betydning for progressionsfri overlevelse ved brug af atezolizumab og nab-paclitaxel.

Der var ingen evidens for effekt hos patienter med asymptomatiske hjernemetastaser ved *baseline* selvom antallet af behandlede patienter var lille. Median progressionsfri overlevelse var 2,2 måneder i atezolizumab

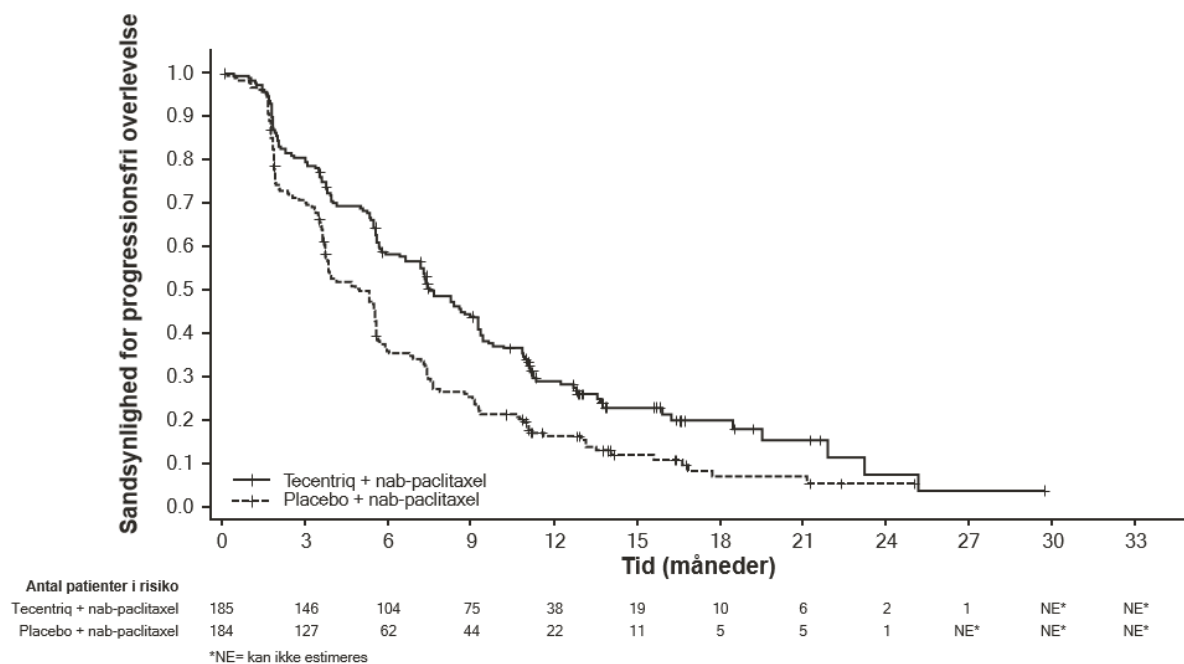
og nab-paclitaxel-armen (n=15) sammenlignet med 5,6 måneder i placebo og nab-paclitaxel-armen (n=11).
Hazardratio: 1,40 (95% konfidensinterval: 0,57; 3,44).

Tabel 6: Opsummering af effect hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (IMpassion130)

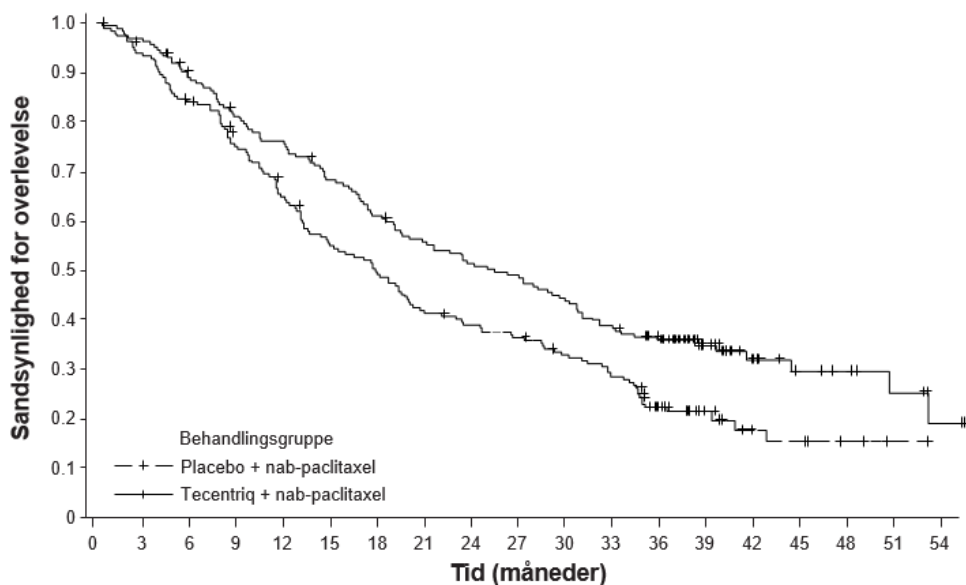
Nøgleeffekt-endpunkter	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Primære effekt-endpunkter	n=185	n=184
Investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1) – primær analyse³		
Antal hændelser (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	7,5	5,0
95% konfidensinterval	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ‡ (95% konfidensinterval)		0,62 (0,49; 0,78)
p-værdi ¹		<0,0001
12-måneders progressionsfri overlevelse (%)	29,1	16,4
Investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (RECIST v1.1) – opdateret eksploratorisk analyse⁴		
Antal hændelser (%)	149 (80,5%)	136 (88,6%)
Medianvarighed af progressionsfri overlevelse (måneder)	7,5	5,3
95% konfidensinterval	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ‡ (95% konfidensinterval)		0,63 (0,50; 0,80)
p-værdi ¹		<0,0001
12-måneders progressionsfri overlevelse (%)	30,3	17,3
Samlet overlevelse^{1,2,5}		
Antal dødsfald (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediantid til dødsfald (måneder)	25,4	17,9
95% konfidensinterval	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratificeret <i>hazardratio</i> ‡ (95% konfidensinterval)		0,67 (0,53; 0,86)
Sekundære og eksplorative endepunkter		
Investigatorvurderet objektiv responsrate (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Antal respondenter (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% konfidensinterval	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Antal med komplet respons (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Antal med partial respons (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Antal med stabil sygdom (%)	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Investigatorvurderet varighed af respons³	n=109	n=78
Median i måneder	8,5	5,5
95% konfidensinterval	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Baseret på stratificeret log-rank test.
 2. Samlet overlevelse sammenlignet mellem behandlingsarmene hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ blev ikke formelt testet, i overensstemmelse med det præ-specificerede analysehierarki.
 3. Ved endelig analyse af progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate, varighed af respons og første interim analyse for samlet overlevelse ved klinisk *cut-off* 17. april 2018
 4. Ved eksploratorisk progressionsfri overlevelse analyse ved klinisk *cut-off* 2. januar 2019.
 5. Ved endelig analyse for samlet overlevelse ved klinisk *cut-off* 14. april 2020.
- ‡ Stratificeret efter tilstedeværelsen af levermetastaser, samt tidligere taxanbehandling.
 RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Patienter, der forbliver i risiko

Placebo + nab-paclitaxel	184	170	150	132	113	95	85	72	66	62	54	47	28	14	7	6	3	1	NE
Tecentriq + nab-paclitaxel	185	177	160	145	135	121	108	98	90	86	77	67	56	32	17	11	9	6	3

Tiden til forværring (et vedvarende ≥ 10 -point fald fra *baseline score*) af patientrapporterede globale sundhedsstatus/sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt ved EORTC QLQ-C30 var ens i hver behandlingsgruppe, hvilket indikerer, at alle patienter opretholdt deres *baseline* HRQoL i en sammenlignelig tidsperiode.

Effekt hos ældre

Der er ikke observeret generelle forskelle i effekt mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter, der fik atezolizumab enkeltstofbehandling. Data for patienter ≥ 75 år er 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 solide 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. De farmakokinetiske egenskaber for atezolizumab 840 mg administreret hver 2. uge og atezolizumab 1200 mg administreret hver 3. uge er sammenlignelige. En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at steady-state opnås efter flere doser efter 6-9 uger. Den maksimale systemiske akkumulationsratio på tværs af doseringsregimer er 3,3.

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 \leq 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 \leq øvre referencegrænse og ASAT \leq 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 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, 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 aluminiumsforsøgling med en grå *flip-off* plastikhætte, indeholdende 14 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

Til den anbefalede dosis på 840 mg: Træk 14 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.

Til den anbefalede dosis på 1680 mg: Træk 28 ml Tecentriq koncentrat fra to Tecentriq 840 mg hætteglas, 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 infusionsset 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/1/17/1220/002

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>.