

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecentriq 1200 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1200 mg atetsolitsumabia*.

Laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) yksi ml liuosta sisältää noin 4,4 mg atetsolitsumabia.

*Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu IgG1:n monoklonaalinen PD-L1-vasta-aine (anti-programmed death-ligand 1), joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon

- aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai
- jos sispлатiin ei katsota sopivan potilaalle, ja potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 5\%$ (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoitoon. Jos ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen, Tecentriq-hoito yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa on aiheellinen vain sen jälkeen, kun asianmukainen kohdennettu hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Tecentriq on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on EGFR-mutaatio tai jos syöpä on ALK-positiivinen, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettuja hoitoja ennen Tecentriq-hoidon antamista (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Tecentriq-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden PD-L1-määritys

Aiemmin hoitamaton uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoito pitää valita validoidulla testillä varmistetun kasvainten PD-L1-ilmentymän perusteella (ks. kohta 5.1).

Annostus

Tecentriq-monoterapia

Suosittelu Tecentriq-annos on 1200 mg laskimoon kolmen viikon välein.

Tecentriq yhdistelmähoidossa

Tutustu myös yhdistelmähoidossa käytettävien valmisteiden täydellisiin tuotetietoihin (ks. kohta 5.1).

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito (NSCLC)

Tecentriq yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Induktiovaiheessa Tecentriq-suositusannos on 1200 mg infuusiona laskimoon, minkä jälkeen annetaan bevasitsumabia, paklitakselia ja sitten karboplatiinia kolmen viikon välein neljän tai kuuden hoitosyklin ajan.

Induktiovaihetta seuraa ilman solunsalpaajia toteutettava ylläpito-hoidon vaihe, jossa annetaan ensin 1200 mg Tecentriq-valmistetta ja sitten bevasitsumabia infuusiona laskimoon kolmen viikon välein.

Hoidon kesto

Tecentriq-hoitoa suositellaan jatkamaan, kunnes hoidosta ei ole enää kliinistä hyötyä (ks. kohta 5.1) tai kunnes ilmaantuu kestävästi haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa.

Annosten viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu Tecentriq-annos jää antamatta, annos on annettava mahdollisimman pian. Antoaikataulua on muutettava niin, että 3 viikon antoväli säilyy.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana

Tecentriq-annoksen pienentämistä ei suositella.

Annostelun siirtäminen tai hoidon lopettaminen (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8)

Taulukko 1. Ohjeet Tecentriq-annoksen muutokseen

Immunitettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Pneumoniitti	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hepatiitti	Aste 2: (ALAT tai ASAT > 3–5x viitevälin yläraja [upper limit of normal, ULN]) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 1,5–3x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (ALAT tai ASAT > 5x ULN) <i>tai</i> veren bilirubiinipitoisuus > 3x ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) <i>tai</i> oireinen koliitti	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 ripuli tai koliitti (hengenvaarallinen, kiireellinen hoito aiheellista)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Hypotyreoosi tai hypertyreoosi	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito <u>Hypotyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan kilpirauhasen korvaushoidolla ja TSH-pitoisuudet pienenevät. <u>Hypertyreoosi:</u> Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet saadaan hallintaan tyreostaattisella lääkevalmisteella ja kilpirauhasen toiminta paranee.

Immuneiteettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Lisämunuaisenvajaatoiminta	Oireinen	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
Hypofysiitti	Aste 2 tai 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon ja potilaan tila on korvaushoidon avulla vakaa.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Tyypin 1 diabetes mellitus	Asteen 3 tai 4 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Hidasta infuusionopeutta tai keskeytä infuusion anto. Hoitoa voidaan jatkaa, kun tapahtuma on korjautunut.
	Aste 3 tai 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Ihottuma	Aste 3	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun ihottuma on hävinnyt ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis, Guillain–Barrén oireyhtymä ja meningoencefaliitti	Kaikki vaikeusasteet	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.

Immunitettiin liittyvä haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Haimatulehdus	Asteen 3 tai 4 seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuden suureneminen (> 2,0x ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteen 4 tai minkä tahansa vaikeusasteen toistuva haimatulehdus	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Sydänlihastulehdus	Aste 2	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Asteet 3 ja 4	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Munuaistulehdus	Aste 2: (kreatiniinipitoisuus > 1,5–3,0x lähtötilanteen arvo tai > 1,5–3,0x ULN)	Keskeytä Tecentriq-hoito. Hoitoa voidaan jatkaa, kun oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0 tai asteeseen 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 3 tai 4: (kreatiniinipitoisuus > 3,0x lähtötilanteen arvo tai > 3,0 x ULN)	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi.
Muut immunitettiin liittyvät haittavaikutukset	Aste 2 tai aste 3	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutukset vähenevät 12 viikon kuluessa asteeseen 0–1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon.
	Aste 4 tai toistuva aste 3	Lopeta Tecentriq-hoito pysyvästi (paitsi jos kyseessä on hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa pysyvä umpierityssairaus)

Huom.: Toksisuuden vaikeusasteet perustuvat National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.) -luokitukseen

Tecentriq-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti ja heille on kerrottava Tecentriq-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Tecentriq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

≥ 65-vuotiaiden potilaiden Tecentriq-annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Aasialaista syntyperää olevat potilaat

Aasialaista syntyperää olevilla potilailla havaittiin IMpower150-tutkimuksessa lisääntyntä hematologista toksisuutta, ja sen vuoksi paklitakselin aloitusannokseksi suositellaan 175 mg/m² kolmen viikon välein.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasryhmästä voitaisiin tehdä päätelmiä.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tarvitse muuttaa. Tecentriq-valmistetta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka ≥ 2

ECOG-suorituskykyluokan ≥ 2 potilaita ei otettu mukaan uroteelikarsinoman toisen linjan hoitoa eikä pienisoluisista keuhkosyöpää koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Tecentriq annetaan laskimoon. Infuusioita ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ensimmäinen Tecentriq-annos on annettava 60 minuutin kestoisena. Jos potilas sietää hyvin ensimmäisen infuusion, seuraavat infuusiot voidaan antaa 30 minuutin kestoisina.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ja käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atetsolitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle annetun valmisteen kaupan nimi ja eränumero on tallennettava (tai kirjattava) selkeästi potilastietoihin biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi.

Useimmat atetsolitsumabihoidon aikana esiintyneet immunitettiin liittyneet haittavaikutukset korjautuivat, kun atetsolitsumabihoito keskeytettiin ja aloitettiin kortikosteroidi- ja/tai tukihoito. Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia on havaittu. Atetsolitsumabin immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia voi ilmaantua viimeisen atetsolitsumabiannoksen jälkeen.

Epäiltäessä immunitettiin liittyviä haittavaikutuksia on tehtävä perusteelliset tutkimukset syyn varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen perusteella atetsolitsumabihoito on keskeytettävä, ja potilaalle on annettava kortikosteroideja. Kun haittavaikutus

lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Kliinisistä tutkimuksista saadut suppeat tiedot potilaista, joiden immuniteettiin liittyviä haittavaikutuksia ei saatu hallintaan systeemisesti käytetyillä kortikosteroideilla, osoittavat, että muiden systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä voidaan harkita.

Atetsolitsumabin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos jokin asteen 3 immuniteettiin liittyvä haittavaikutus uusiutuu tai jos ilmaantuu jokin asteen 4 immuniteettiin liittyvä haittavaikutus, lukuun ottamatta umpierityssairauksia, jotka ovat hormonikorvaushoidolla hoitotasapainossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Immuneettiin liittyvä pneumoniitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu pneumoniittitapauksia, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Asteen 2 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai 4 pneumoniitin yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immuneettiin liittyvä hepatiitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hepatiittitapauksia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää tarkkailla hepatiitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja bilirubiinipitoisuuksia pitää seurata ennen atetsolitsumabihoiton aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sekä kliinisen arvion perusteella tarpeen mukaan.

Jos potilaan asteen 2 tapahtuma (ALAT tai ASAT > 3 – $5x$ ULN tai veren bilirubiinipitoisuus $> 1,5$ – $3x$ ULN) jatkuu pidempään kuin 5–7 päivää, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa prednisonihoito annoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos tapahtuma lievenee asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana.

Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 3 tai asteen 4 tapahtumien (ALAT tai ASAT $> 5,0x$ ULN tai veren bilirubiinipitoisuus $> 3x$ ULN) ilmaantuessa atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immuneettiin liittyvä koliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata koliitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää, jos potilaalla on asteen 2 tai 3 ripulia (pahentunut lähtötilanteesta ≥ 4 ulostuskertaa/vrk) tai koliitti (oireinen). Jos oireet jatkuvat asteen 2 ripulin tai koliitin yhteydessä > 5 päivää tai uusiutuvat, potilaalle on aloitettava hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, hänelle on aloitettava laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, aloitetaan hoito prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan

prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 (hengenvaarallisen, kiireellistä hoitoa vaativan) ripulin tai koliitin ilmetessä atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Immunitettiin liittyvät umpierityssairaudet

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hypotyreoosia, hypertyreoosia, lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypofysiittiä ja tyypin 1 diabetes mellitusta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata umpierityssairauksien kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata ennen atetsolitsumabihoitoa sekä säännöllisesti hoidon aikana. Jos potilaalla on kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuuksia ennen hoitoa, potilaalle on harkittava tarkoituksenmukaista hoitoa.

Jos kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavuudet ovat oireettomia, potilaalle voidaan antaa atetsolitsumabihoitoa. Jos potilaalla on oireinen hypotyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan kilpirauhashormonin korvaushoito. Pelkkä hypotyreoosi voidaan hoitaa korvaushoidolla ilman kortikosteroideja. Jos potilaalla on oireinen hypertyreoosi, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa tarpeen mukaan hoito tyreostaattisella lääkevalmisteella. Kun oireet ovat hallinnassa ja kilpirauhasen toiminta paranee, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa.

Jos potilaalla on oireinen lisämunuaisten vajaatoiminta, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen 2 tai asteen 3 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaavaa), ja tarvittaessa pitää aloittaa hormonikorvaushoito. Kun oireet lievenevät, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Jos oireet lievenevät asteeseen ≤ 1 , kortikosteroidihoito pitää lopettaa vähitellen ≥ 1 kuukauden aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, jos oireet lievenevät 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa ja potilaan tila on korvaushoidolla (tarvittaessa) vakaa. Jos ilmaantuu asteen 4 hypofysiitti, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Tyypin 1 diabetekseen pitää aloittaa insuliinihoito. Jos potilaalla on asteen ≥ 3 hyperglykemia (paastotilan glukoosipitoisuus > 250 mg/dl eli 13,9 mmol/l), atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, jos diabetes on saatu insuliinikorvaushoidolla hyvään hoitotasapainoon.

Immunitettiin liittyvä meningoencefaliitti

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu meningoencefaliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata meningiitin tai enkefaliitin kliinisten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Atetsolitsumabihoito on minkä tahansa asteen meningiitin tai enkefaliitin yhteydessä lopetettava pysyvästi. Potilaalle pitää aloittaa laskimoon annettava kortikosteroidihoito (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet ovat hävinneet, hoitoa jatketaan prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla.

Immunitettiin liittyvät neuropatiat

Atetsolitsumabihoitoa saavilla potilailla on havaittu myasteenista oireyhtymää/myasthenia gravista tai Guillain–Barrén oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen. Potilasta pitää seurata motorisen ja sensorisen neuropatian oireiden havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu minkä tahansa asteen myasteeninen oireyhtymä/myasthenia gravis tai Guillain–Barrén oireyhtymä, atetsolitsumabihoito on lopetettava pysyvästi. Systemisen kortikosteroidihoidon aloittamista (prednisoniannoksina 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavaa hoitoa) pitää harkita.

Immunitettiin liittyvä haimatulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu haimatulehduksia, mukaan lukien suurentuneita seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata tarkoin akuuttiin haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalle ilmaantuu asteen ≥ 3 suurentuneita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksia ($> 2x$ ULN) tai asteen 2 tai 3 haimatulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla (1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia tai vastaava hoito). Kun oireet lievenevät, hoitoa pitää jatkaa prednisoniannoksilla 1–2 mg/kg/vrk tai vastaavalla hoidolla. Atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun seerumin amylaasi- ja lipaasipitoisuus korjautuu 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 tai haimatulehduksen oireet ovat hävinneet ja kortikosteroidiannos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Asteen 4 tai minkä tahansa asteen toistuvan haimatulehduksen yhteydessä atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immunitettiin liittyvä sydänlihastulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu sydänlihastulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata sydänlihastulehduksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on asteen 2 sydänlihastulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeminen kortikosteroidihoito annoksina 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoidon annos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Immunitettiin liittyvä munuaistulehdus

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu munuaistulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää seurata munuaisten toiminnan muutosten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on asteen 2 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää keskeyttää ja aloittaa systeminen kortikosteroidihoito annoksina 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito. Atetsolitsumabihoitoa voi jatkaa, jos tapahtuma lievenee 12 viikon kuluessa asteeseen ≤ 1 ja kortikosteroidihoidon annos on pienennetty ≤ 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavaan hoitoon. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 munuaistulehdus, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa pysyvästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Atetsolitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu infuusioon liittyneitä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai hoito pitää keskeyttää. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoito pitää lopettaa

pysyvästi. Jos potilaalla on asteen 1 tai 2 infuusioon liittyvä reaktio, atetsolitsumabihoitoa voidaan jatkaa tarkassa seurannassa. Esilääkitystä antipyreeteillä ja antihistamiinilla voidaan harkita.

Sairauskohtaiset varotoimet

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoituneen ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

Lääkärin pitää arvioida tarkoin neljästä lääkkeestä (atetsolitsumabi, bevasitsumabi, paklitakseli ja karboplatiini) koostuvan yhdistelmähoidon riskit ennen kuin tällainen hoito aloitetaan (ks. kohta 4.8).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli seuraavia sairauksia: aiemmin sairastettu autoimmuunisairaus, aiemmin sairastettu pneumoniitti, aktiivisia etäpesäkkeitä aivoissa, HIV, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa rokotuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella, 4 viikon kuluessa systeemisiä immunitetteja stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötilanteen suorituskykyluokka oli ≥ 2 (lukuun ottamatta tutkimuksen GO29293 [Imvigor210] kohorttia 1, johon otettiin mukaan sisplatiinihoitoon soveltumatonta uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita ja johon mukaan otettujen potilaiden lähtötilanteen suorituskykyluokka sai olla ≥ 2) (ks. kohta 5.1).

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Kliinisestä IMpower150-pivotaalitutkimuksesta poissuljettiin sellaiset ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastaneet potilaat, joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Poissulkukriteeri asetettiin sen jälkeen, kun useissa tapauksissa oli havaittu kuolemaan johtanut keuhkoverenvuoto, joka on bevasitsumabihoitoon tunnettu riskitekijä.

Koska atetsolitsumabin käytöstä näille potilasjoukoille ei ole tietoja, sen käytössä pitää olla varovainen, ja käytön pitää perustua potilaan hyöty-riskitasapainon tarkkaan arviointiin.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden ei-pienisoluisen keuhkosyöpä on edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää

IMpower150-tutkimuksesta ei ole tietoja hoidon tehosta käytettäessä atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa potilaille, joilla on EGFR-mutaatio ja joiden sairaus on aiemmin edennyt käytettäessä erlotinibin ja bevasitsumabin yhdistelmää.

Atetsolitsumabin käyttö aiemmin hoitamattomaa uroteelikarsinoomaa sairastaville potilaille, joille sisplatiinihoidon ei katsota sopivan

Imvigor210-tutkimuksen kohortin 1 tutkimuspotilasjoukon sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa ja ennuste olivat yleisesti ottaen verrannolliset klinikan niihin potilaisiin nähden, joille sisplatiinin ei katsottu sopivan, mutta jotka soveltuivat karboplatiinipohjaiseen yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon. Siitä potilaiden osajoukosta, jolle ei sovi mikään solunsalpaajahoito, ei ole riittävästi tietoa, joten näiden potilasryhmien atetsolitsumabihoitossa pitää olla varovainen ja sen pitää perustua mahdollisen riski-hyötytasapainon tarkkaan yksilölliseen arviointiin.

Potilaskortti

Kaikkien Tecentriq-valmistetta määrävien lääkeiden on tutustuttava lääkäreille tarkoitettuihin ohjeisiin ja hoito-ohjeisiin. Lääkettä määrävän lääkärin on kerrottava potilaalle Tecentriq-hoidon riskeistä. Potilaalle annetaan potilaskortti, ja potilasta kehoitetaan pitämään sitä aina mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Atetsolitsumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Atetsolitsumabi poistuu verenkierrosta kataboloitumalla, joten metabolisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny.

Systeemisten kortikosteroidien tai immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä pitää välttää ennen atetsolitsumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat häiritä atetsolitsumabin farmakodynaamista aktiivisuutta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voidaan kuitenkin käyttää atetsolitsumabihoidon aloittamisen jälkeen immuniteettiin liittyvien haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä atetsolitsumabihoidon aikana ja viisi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja atetsolitsumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Atetsolitsumabilla ei ole tehty kehitystä ja lisääntymistä koskevia tutkimuksia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PD-L1/PD-1-reitin estyminen hiiren tiineysmallissa voi aiheuttaa immuniteettiin liittyvän kehittyvän sikiön hylkimisreaktion, mikä johtaa sikiön kuolemaan (ks. kohta 5.3). Nämä tulokset osoittavat vaikutusmekanismiin perustuvan mahdollisen riskin, että atetsolitsumabin raskaudenaikaisesta käytöstä voi aiheutua sikiölle haittaa, mukaan lukien keskenmenojen ja kuolleena syntyneisyyden lisääntymistä.

Ihmisen G1-immunoglobuliinien (IgG1) tiedetään läpäisevän istukkaesteen, ja koska atetsolitsumabi on IgG1, atetsolitsumabi voi näin ollen kulkeutua äidistä kehittyvään sikiöön.

Atetsolitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atetsolitsumabilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö atetsolitsumabi ihmisen rintamaitoon. Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, ja sitä oletetaan olevan ensimaidossa sekä maidossa myöhemminkin pieninä pitoisuuksina.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Tecentriq-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mutta 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa atetsolitsumabi vaikutti kuukautiskiertymään altistuksella (AUC), jonka arvioitiin olevan noin kuusinkertainen verrattuna altistukseen (AUC) suositusannoksia saaneilla potilailla. Tällainen vaikutus oli korjautuva (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia miesten lisääntymiselimiin ei todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tecentriq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on uupumusta, hän ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin oireet häviävät (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Atetsolitsumabimonoterapian turvallisuus perustuu yhdistettyihin tietoihin 3 075 potilaasta, joilla oli monia eri kasvaintyyppisiä. Yleisimmät haittavaikutukset (> 10 %) olivat uupumus (35,5 %), heikentynyt ruokahalu (26,0 %), pahoinvointi (23,7 %), yskä (20,7 %), hengenahdistus (20,7 %), kuume (19,9 %), ripuli (19,8 %), ihottuma (19,2 %), selkäkipu (15,3 %), oksentelu (15,3 %), voimattomuus (14,8 %), nivelkipu (13,9 %), kutina (12,5 %) ja virtsatieinfektio (11,7 %).

793 potilaalla, joilla oli metastasoitunut ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, on arvioitu atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon ja siihen mahdollisesti kuuluneen bevasitsumabin, turvallisuutta. Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat perifeerinen neuropatia (42,6 %), pahoinvointi (35,6 %), anemia (32,7 %), neutropenia (32,4 %), ihottuma (29,8 %), uupumus (29,6 %), ummetus (27,2 %), heikentynyt ruokahalu (26,2 %), ripuli (26,0 %), trombosytopenia (24,0 %), nivelkipu (23,8 %).

Kohdassa 4.4 Varoitukset ja varotoimet on lisätietoa vakavista haittatapahtumista.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheysluokan mukaisesti taulukossa 2 atetsolitsumabimonoterapian osalta ja yhdistelmähoidon osalta. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyvän käytettäessä pelkästään atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoitoja, voi esiintyä käytettäessä näitä lääkevalmisteita yhdistelmänä, vaikka haittavaikutuksia ei olisikaan raportoitu yhdistelmähoidoista koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Yhteenveto haittavaikutuksista atetsolitsumabia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Infektiot		
Hyvin yleinen	virtsatieinfektiot ^a	
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen		anemia, trombosytopenia ^b , neutropenia ^c
Yleinen	trombosytopenia ^b	
Immuunijärjestelmä		
Yleinen	yliherkkyys	
Umpieritys		
Hyvin yleinen		hypotyreoosi ^d
Yleinen	hypotyreoosi ^d	

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Melko harvinainen	hypertyreoosi ^c , diabetes mellitus ^f , lisäkilpirauhasen vajaatoiminta ^g	
Harvinainen	hypofysiitti	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu	heikentynyt ruokahalu, hypomagnesemia
Yleinen	hypokalemia, hyponatremia	hypokalemia, hyponatremia
Hermosto		
Hyvin yleinen		perifeerinen neuropatia ^h
Melko harvinainen	Guillain–Barrén oireyhtymä ⁱ , meningoencefaliitti ^j	
Harvinainen	myasteeninen oireyhtymä	
Sydän		
Harvinainen	sydänlihastulehdus ^k	
Verisuonisto		
Yleinen	hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	yskä, hengenahdistus	hengenahdistus
Yleinen	pneumoniitti ^l , hypoksia, nenän tukkoisuus	
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli ^m	pahoinvointi, ripuli ^m , ummetus
Yleinen	vatsakipu, koliitti ⁿ , nielemishäiriöt	suutulehdus
Melko harvinainen	haimatulehdus ^o	
Maksa ja sappi		
Yleinen	suurentunut ASAT-pitoisuus, suurentunut ALAT-pitoisuus, hepatiitti ^p	
Iho ja ihonalainen kudos		
Hyvin yleinen	ihottuma ^q , kutina	ihottuma ^q , kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	nivelkipu, selkäkipu	nivelkipu
Yleinen	luusto- ja lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet		
Harvinainen	munuaistulehdus ^r	

Atetsolitsumabimonoterapia		Atetsolitsumabiyhdistelmähoito
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	kuume, uupumus, voimattomuus	kuume, uupumus
Yleinen	infuusioon liittyvät reaktiot ^s , influenssan kaltainen sairaus, vilunväreet	

^a Sisältää virtsatieinfektiota, kystiittiä, pyelonefriittiä, *Escherichia*-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota, bakteeriperäistä virtsatieinfektiota, munuaisinfektiota, akuuttia pyelonefriittiä, sienen aiheuttamaa virtsatieinfektiota, *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamaa virtsatieinfektiota koskevat raportit.

^b Sisältää trombosytopeniaa ja verihiihtälämäärän pienenemistä koskevat raportit.

^c Sisältää neutropeniaa, pienentyntä neutrofiilimäärää, kuumeista neutropeniaa, neutropeenistä sepsistä koskevat raportit.

^d Sisältää hypotyreoosia, suurentunutta veren tyreotropiinipitoisuutta, kilpirauhastulehdusta, autoimmuuniahypotyreoosia, matalan T3-arvon -oireyhtymää, myksedeemaa, poikkeavuuksia kilpirauhasen toimintakokeissa, akuuttia kilpirauhastulehdusta, pienentyntä tyroksiinipitoisuutta, struunaa koskevat raportit.

^e Sisältää hypertyreoosia, endokriinistä silmäoireyhtymää ja eksoftalmusta koskevat raportit.

^f Sisältää diabetes mellitusta, tyypin 1 diabetes mellitusta, diabeettista ketoasidoosia ja ketoasidoosia koskevat raportit.

^g Sisältää lisämunaisten vajaatoimintaa ja primaaria lisämunaisten vajaatoimintaa koskevat raportit.

^h Sisältää perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa, polyneuropatiaa, vyöruusua, perifeeristä motorista neuropatiaa, neuralgista amyotrofiaa, perifeeristä sensomotorista neuropatiaa, toksista neuropatiaa koskevat raportit.

ⁱ Sisältää Guillain-Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa koskevat raportit.

^j Sisältää enkefaliittia, meningiittiä, valonarkuutta koskevat raportit.

^k Raportoitu tutkimuksissa, jotka eivät sisältyneet yhdistettyyn tietosarjaan. Esiintyvyys perustuu ohjelman laajuisen altistukseen.

^l Sisältää pneumoniittia, keuhkoinfiltraatiota, bronkioliittia, interstitiaalista keuhkosairautta, sädepneumoniittia koskevat raportit.

^m Sisältää ripulia, suurta ulostustiheyttä ja ruoansulatuskanavan hypermotiliteettia koskevat raportit.

ⁿ Sisältää koliittia, autoimmuunikoliittia, iskeemistä koliittia, mikroskooppista koliittia, haavaista koliittia koskevat raportit.

^o Sisältää haimatulehdusta, akuuttia haimatulehdusta, suurentunutta lipaasipitoisuutta ja suurentunutta amylaasipitoisuutta koskevat raportit.

^p Sisältää askitesta, autoimmuunihepatiittia, maksasoluvauriota, hepatiittia, akuuttia hepatiittia, maksatoksisuutta, maksan toimintahäiriöitä, lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota, maksan vajaatoimintaa, rasvamaksaa, maksaleesioita, ruokatorven suonikohjujen verenvuotoa, ruokatorven suonikohjuja koskevat raportit.

^q Sisältää aknea, ekseemaa, eryteemaa, silmäluomien punoitusta, erythema multiformea, yleistynyttä eryteemaa, kesivää ihottumaa, silmäluomien ihottumaa, follikuliittia, furunkkelia, dermatiittia, aknetyypistä dermatiittia, allergista dermatiittia, rakkulaista dermatiittia, ekfoliativista dermatiittia, lääkeaineihottumaa, käsi-jalkaoireyhtymää, ihottumaa, erytematoottista ihottumaa, yleistynyttä ihottumaa, makulaarista ihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa, papulaarista ihottumaa, papuloskvamootista ihottumaa, kutisevaa ihottumaa, pustulaarista ihottumaa, vesikulaarista ihottumaa, seborrooista dermatiittia, ihon hilseilyä, ihotoksisuutta, ihon haavaumia, toksista epidermaalista nekrolyysiä, toksista ihottumaa, infektiokseemaa koskevat raportit.

^r Sisältää Henoch-Schönleinin purppuranefriittiä koskevat raportit.

^s Sisältää infuusioon liittyviä reaktioita ja sytokiinioireyhtymää koskevat raportit.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat atetsolitsumabimonoterapian merkitseviä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Atetsolitsumabiyhdistelmähoitoon merkitsevien haittavaikutusten yksityiskohdat esitetään, jos havaittiin kliinisesti oleellisia eroja atetsolitsumabimonoterapiaan verrattuna. Näiden haittavaikutusten hoito-ohjeet ovat kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immunitettiin liittyvä pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 2,8 %:lla (86/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. 86 potilaasta yhdellä oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Ajan mediaani pneumoniitin ilmaantumiseen oli 3,4 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 20,5 kuukauteen). Pneumoniitin keston mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 21,2+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Pneumoniitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 12 (0,4 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut pneumoniitti todettiin 1,5 %:lla (45/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä hepatiitti

Hepatiittia esiintyi 2,0 %:lla (62/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Kahdella potilaalla 62:sta hepatiitti johti kuolemaan. Ajan mediaani hepatiitin ilmaantumiseen oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli 6 päivästä 18,8 kuukauteen). Hepatiitin keston mediaani oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli 2 päivästä 22,0+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Hepatiitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 6 (< 0,2 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut hepatiitti todettiin 0,4 %:lla (12/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä koliitti

Koliittia esiintyi 1,1 %:lla (34/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani koliitin ilmaantumiseen oli 4,7 kuukautta (vaihteluväli 15 päivästä 17,2 kuukauteen). Koliitin keston mediaani oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 17,8+ kuukauteen, jossa + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Koliitti johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen 8 (0,3 %) potilaalla. Kortikosteroidihoitoa vaatinut koliitti todettiin 0,6 %:lla (19/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvät umpierityssairaudet

Kilpirauhashäiriöt

Hypotyreoosia esiintyi 4,8 %:lla (149/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypotyreoosin ilmaantumiseen oli 4,9 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 31,3 kuukauteen). Hypertyreoosia esiintyi 0,9 %:lla (28/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani hypertyreoosin ilmaantumiseen oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli 21 päivästä 15,7 kuukauteen).

Lisämunaisten vajaatoiminta

Lisämunaisten vajaatoimintaa esiintyi 0,4 %:lla (12/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani lisämunaisten vajaatoiminnan ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 19 kuukauteen). Lisämunaisten vajaatoiminnan keston mediaani oli 16,8 kuukautta (vaihteluväli 1 päivästä 16,8 kuukauteen). Kortikosteroidihoitoa vaatinut lisämunaisten vajaatoiminta todettiin 0,3 %:lla (10/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Hypofysiitti

Hypofysiittiä esiintyi < 0,1 %:lla (1/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika hypofysiitin ilmaantumiseen oli tällä potilaalla 13,7 kuukautta, ja potilas tarvitsi kortikosteroideja.

Hypofysiittiä esiintyi 0,8 %:lla (3/393) potilaista, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Ajan mediaani hypofysiitin ilmaantumiseen oli 7,7 kuukautta (vaihteluväli 5,0–8,8 kuukautta). Kaksi potilasta tarvitsi kortikosteroideja.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kehittyi 0,3 %:lle (10/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani diabeteksen kehittymiseen oli 3,6 kuukautta (vaihteluväli 3 päivästä 9,9 kuukauteen). Diabetes mellitus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen < 0,1 %:lla (3/3 075) potilaista.

Immunitettiin liittyvä meningoencefaliitti

Meningoencefaliitti ilmaantui 0,4 %:lle (12/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani meningoencefaliitin ilmaantumiseen oli 15 päivää (vaihteluväli 1 päivästä 12,5 kuukauteen). Meningoencefaliitin keston mediaani oli 26 päivää (vaihteluväli 6 päivästä 14,5+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa).

Kortikosteroidihoitoa vaatinut meningoencefaliitti todettiin 0,1 %:lla (4/3 075) atetsolitsumabia saaneista potilaista, ja kaikki neljä potilasta lopettivat atetsolitsumabihoidon.

Immunitettiin liittyvät neuropatiat

Guillain–Barrén oireyhtymää ja demyelinoivaa polyneuropatiaa kehittyi 0,2 %:lle (5/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden tapahtumien kehittymiseen oli 7 kuukautta (vaihteluväli 18 päivästä 8,1 kuukauteen). Keston mediaani oli 8,0 kuukautta (18 päivästä 8,3+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Guillain–Barrén oireyhtymä johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut Guillain–Barrén oireyhtymä todettiin < 0,1 %:lla (2/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Myasteeninen oireyhtymä

Myasthenia gravis ilmaantui < 0,1 %:lle (1/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Aika myasthenia gravisin ilmaantumiseen oli 1,2 kuukautta.

Immunitettiin liittyvä haimatulehdus

Haimatulehdus, mukaan lukien suurentuneita amylaasi- ja lipaasipitoisuuksia, ilmaantui 0,5 %:lle (16/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista. Ajan mediaani näiden ilmaantumiseen oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 9 päivästä 16,9 kuukauteen). Niiden keston mediaani oli 28 päivää (vaihteluväli 3 päivästä 12,0+ kuukauteen; + tarkoittaa sensuroitua arvoa). Haimatulehdus johti atetsolitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (< 0,1 %). Kortikosteroidihoitoa vaatinut haimatulehdus todettiin 0,1 %:lla (3/3 075) atetsolitsumabimonoterapiaa saaneista potilaista.

Immunitettiin liittyvä sydänlihastulehdus

Sydänlihastulehdusta esiintyi < 0,1 %:lla (2/8 000) potilaista kaikissa kliinisissä atetsolitsumabitutkimuksissa, jotka koskivat monentyypisiä kasvaimia ja hoitoyhdistelmiä. Aika sydänlihastulehduksen ilmenemiseen oli 18 päivää ja 33 päivää. Kumpikin potilas tarvitsi kortikosteroidihoitoa ja lopetti atetsolitsumabihoidon.

Immunitettiin liittyvä munuaistulehdus

Munuaistulehdusta esiintyi < 0,1 %:lla (1/3 075) atetsolitsumabia saaneista potilaista. Aika munuaistulehduksen ilmenemiseen oli 13,1 kuukautta. Potilas tarvitsi kortikosteroidihoitoa ja lopetti atetsolitsumabihoidon.

Atetsolitsumabin käyttö yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa

Ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoa koskevassa tutkimuksessa (IMpower150) haittavaikutuksia havaittiin kaikkiaan yleisemmin neljästä lääkkeestä eli atetsolitsumabista, bevasitsumabista, paklitakselistä ja karboplatiinista koostuvassa hoidossa verrattuna atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmän käyttöön, mukaan lukien asteen 3 ja 4 tapahtumia (63,6 % versus 57,5 %), asteen 5 tapahtumia (6,1 % versus 2,5 %), atetsolitsumabin osalta erityisen kiinnostavia haittavaikutuksia (52,4 % versus 48,0 %) sekä tutkimushoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia (33,8 % versus 13,3 %). Pahoinvointia, ripulia, suutulehdusta, uupumusta, kuumetta, limakalvotulehdusta, ruokahalun heikkenemistä, painon laskua, hypertensiota ja proteinuriaa raportoitiin yleisemmin (≥ 5 %:n ero) potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa. Muita kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia, joita havaittiin yleisemmin atetsolitsumabia, bevasitsumabia, paklitakselia ja karboplatiinia saaneissa haarassa, olivat nenäverenvuoto, veriyskä, aivoverisuonitapahtuma, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapahtumat.

Immunogeenisuus

Tutkimusten IMvigor211 ja OAK yhdistetyssä arvioinnissa 31,7 %:lla potilaista todettiin yhtenä tai useana ajankohtana annoksen jälkeen hoidonaikainen atetsolitsumabin vasta-aineiden suhteen positiivinen testitulokset.

IMpower150-tutkimuksessa 36,4 %:lla potilaista, joita hoidettiin atetsolitsumabilla, bevasitsumabilla, paklitakselilla ja karboplatiinilla, todettiin yhtenä tai useana ajankohtana hoidonaikainen atetsolitsumabin vasta-aineiden suhteen positiivinen testitulokset. Viikkoon 4 mennessä ilmeneellä positiivisella vasta-ainetestituloksella ei kaiken kaikkiaan näyttänyt olevan kliinisesti oleellista vaikutusta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen.

Neutraloivien vasta-aineiden mahdollisia vaikutuksia koskevien päätelmien tekemiseksi ei ole tietoja saatavissa.

Iäkkäät potilaat

Atetsolitsumabimonoterapiaa saavien ≥ 65 -vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei yleisesti havaittu turvallisuutta koskevia eroja. IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi suurentunut haittavaikutusten kehittymisen riski niillä potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä bevasitsumabin, karboplatiinin ja paklitakselin kanssa. Tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Atetsolitsumabiyliannoksesta ei ole tietoa.

Yliannoksen saanutta potilasta on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja oireiden tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: L01XC.

Vaikutusmekanismi

PD-L1 (programmed death-ligand 1) saattaa ilmentyä kasvainsolujen ja/tai kasvaimen infiltroivien immuunisolujen pinnalla. Kasvaimen mikroympäristössä se voi osaltaan estää immuunivastetta kasvainta vastaan. PD-L1:n sitoutuminen T-solujen ja antigeeniä esittelevien solujen pinnalla oleviin PD-1- ja B7.1-reseptoreihin hillitsee sytotoksisten T-solujen aktiivisuutta, T-solujen proliferaatiota ja sytokiinituotantoa.

Atetsolitsumabi on Fc-muunnettu, humanisoitu G1-immunoglobuliiniin (IgG1) monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu suoraan PD-L1:een ja aiheuttaa PD-1- ja B7.1-reseptorien kaksoiseston, jolloin PD-L1/PD-1-

välitteinen immuunivasteen esto vapautuu. Tällöin myös kasvaimen kasvua estävä immuunivaste aktivoituu uudelleen indusoimatta solujen vasta-aineriippuvaista sytotoksisuutta. Atetsolitsumabi säästää PD-L2:n ja PD-1:n välisen vuorovaikutuksen eikä PD-L2/PD-1-välitteinen estosignalointi siten esty.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon kesto

Atetsolitsumabihoitoa voitiin jatkaa, kunnes siitä ei enää ollut kliinistä hyötyä. Kliininen hyöty määriteltiin seuraavien kriteerien mukaan:

- taudin etenemisen yksiselitteisesti osoittavien oireiden ja löydösten (laboratorioarvojen huononeminen [esim. hyperkalsemian ilmaantuminen tai paheneminen] mukaan lukien) poissaolo
- ei ECOG-suorituskyvyn heikkenemistä
- kasvainten etenemättömyys kriittisillä anatomicilla alueilla (esim. leptomeningeaalinen sairaus), joilla ne eivät ole helposti hoidettavissa ja stabiiloitavissa tutkimussuunnitelmassa sallituilla lääketieteellisillä toimenpiteillä ennen toistuvaa antoa
- tutkijan arvion mukaan näyttö kliinisestä hyödystä.

Potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoma ja joille ei voida antaa sisplatiinihoitoa, annettiin atetsolitsumabihoitoa sairauden etenemiseen saakka.

Uroteelikarsinoma

IMvigor211 (GO29294): Satunnaistettu tutkimus paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoma sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (IMvigor211) arvioitiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta solunsalpaajahoitoon verrattuna (tutkijan valinnan mukaan vinfluniini, dosetakseli tai paklitakseli) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinoma, joka eteni platinaa sisältäneen hoidon aikana tai jälkeen. Tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroidiriippuvaisia aivometastaaseja, jotka olivat saaneet 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävää rokotetta, 4 viikon kuluessa systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita tai 2 viikon kuluessa ennen tutkimukseen tuloa systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita. Kasvain arvioitiin ensimmäisten 54 viikon aikana 9 viikon välein ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa, ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysihin.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 931 potilasta. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai solunsalpaajahoitoa. Satunnaistaminen ositettiin solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella. Ennustetta koskevia riskitekijöitä olivat aika aiemmasta solunsalpaajahoidosta < 3 kuukautta, ECOG-suorituskykyluokka > 0 ja hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l (< 10 g/dL).

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein.

Atetsolitsumabiannosta ei saanut pienentää. Potilaat saivat hoitoa, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Vinfluniinia annettiin 320 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Paklitakselia annettiin 175 mg/m² 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Kaikkien hoitoa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli atetsolitsumabihaarassa 2,8 kuukautta, vinfluniini- ja paklitakselihaaroissa 2,1 kuukautta ja dosetakselihaaroissa 1,6 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 67 vuotta (vaihteluväli: 31–88), ja 77,1 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (72,1 %). Solunsalpaajahaarassa 53,9 % potilaista sai vinfluniinia, 71,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi huonon ennusteen riskitekijä ja 28,8 %:lla oli lähtötilanteessa maksametastaaseja. Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (45,6 %) tai 1 (54,4 %). Potilaista 71,1 %:lla kasvaimen ensisijainen sijaintikohta oli virtsarakko, ja 25,4 %:lla potilaista oli ylempien virtsateiden uroteelikarsinooma. Potilaista 24,2 % oli saanut aiemmin ainoastaan platinaa sisältänyttä adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa, ja sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa.

Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen tehon päätetapahtuma on kokonaisuosaolo (overall survival, OS). Tutkijan RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -kriteerien perusteella arvioimat toissijaiset tehon päätetapahtumat ovat kokonaisvasteisuus (objective response rate, ORR), taudin etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) ja vasteen kesto (duration of response, DOR). Kokonaisuosaolon vertailu hoitohaaran ja kontrollihaaran välillä IC2/3-, IC1/2/3- ja hoitoaikeen mukaisessa (Intention-to-treat eli PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat) potilasjoukossa testattiin hierarkkisesti määritellyllä sekvenssimenetelmällä, joka perustuu ositettuun log-rank-testiin kaksitahoisesta testauksesta 5 %:n merkitsevyystasolla seuraavasti: 1. vaihe IC2/3-potilasjoukko, 2. vaihe IC1/2/3-potilasjoukko, 3. vaihe PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat. Kunkin 2. ja 3. vaiheen kokonaisuosaolon tilastollinen merkitsevyys testattiin varsinaisesti vain, jos edellisen vaiheen tulos oli tilastollisesti merkitsevä.

Seurantavaiheen elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17 kuukautta. Tutkimuksen IMvigor211 ensisijainen analyysi ei saavuttanut kokonaisuosaoloa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa. Atetsolitsumabista ei osoitettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä elossaolon suhteen verrattuna solunsalpaajahoidon aiemmin saaneisiin paikallisesti edennyt tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastaviin potilaisiin. Ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaisesti IC2/3-potilasjoukko testattiin ensimmäisenä, ja kokonaisuosaolon riskisuhde oli 0,87 (95 %:n luottamusväli: 0,63, 1,21; elossaolon mediaani atetsolitsumabihoidossa 11,1 kuukautta vs. solunsalpaajahoidossa 10,6 kuukautta). Ositetun log-rank-testin p-arvo oli 0,41 eikä tämän potilasjoukon tuloksia siten katsottu tilastollisesti merkitseviksi. Näin ollen IC1/2/3-potilasjoukon tai PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaisuosaolon tilastollista merkitsevyyttä ei voitu testata, ja näiden analyysien tulokset katsottiin eksploraatiivisiksi. Yhteenveto PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden keskeisistä tuloksista esitetään taulukossa 4. PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaisuosaolon Kaplan–Meierin käyrä esitetään kuvassa 1.

Taulukko 3. Yhteenveto hoidon tehosta PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomilla potilailla tutkimuksessa IMvigor211

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 467)	Solunsalpaajahoito (n = 464)
<i>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</i>		
<i>Kokonaiselossaolo*</i>		
Kuolemien lkm (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kuukautta)	8,6	8,0
95 %:n luottamusväli	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Ositettu [‡] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,73, 0,99)	
12 kuukauden kokonaiselossaolo(%)**	39,2 %	32,4 %
<i>Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat</i>		
<i>Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)</i>		
Tapahtumien lkm (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kuukautta)	2,1	4,0
95 %:n luottamusväli	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	1,10 (0,95, 1,26)	
<i>Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)</i>	n = 462	n = 461
Varmistetun vasteen saaneiden lkm (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Stabiilin taudin saavuttaneiden lkm (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>Tutkijan arvioima vasteen kesto (RECIST v1.1)</i>	n = 62	n = 62
Mediaani kuukausina***	21,7	7,4
95 %:n luottamusväli	13,0, 21,7	6,1, 10,3

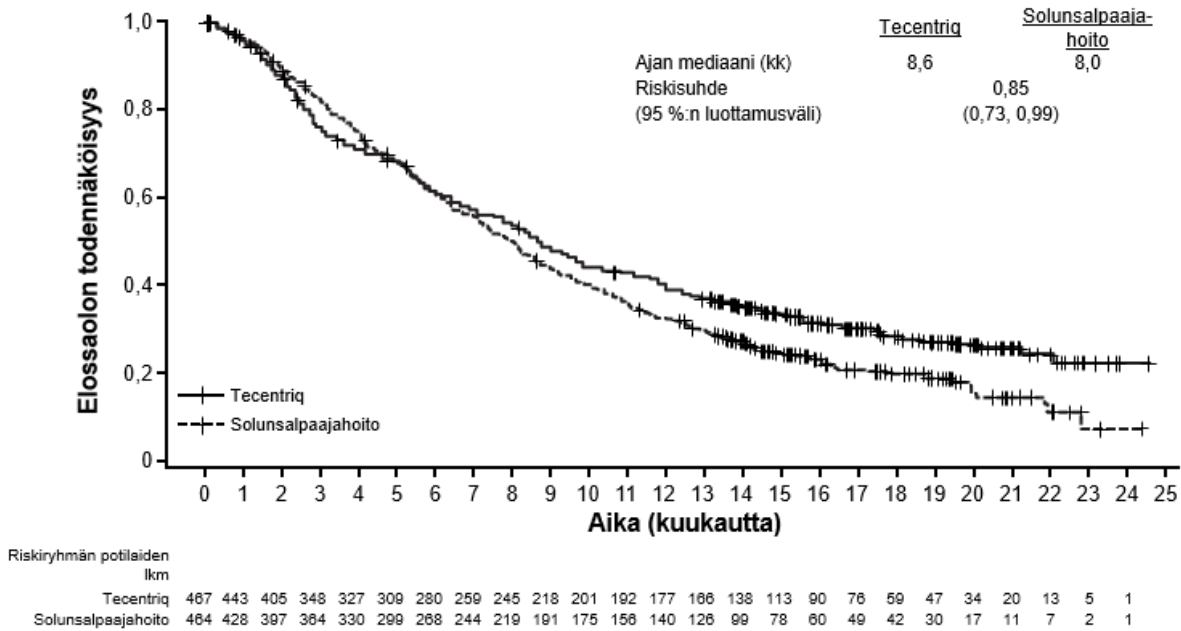
* PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaolon analyysi tehtiin ositetun log-rank-testin perusteella, ja tulos esitetään vain deskriptiivisessä tarkoituksessa (p = 0,0378); ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan, PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden kokonaiselossaololuvun analyysin p-arvoa ei voida katsoa tilastollisesti merkitseväksi.

‡ Ositettu solunsalpaajahoidon (vinfluniini vs. taksaani), PD-L1:n ilmentymisen immuunisoluissa (< 5 % vs. ≥ 5 %), ennustetta koskevien riskitekijöiden lukumäärän (0 vs. 1–3) ja maksametastaasien (kyllä vs. ei) perusteella.

** Perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin

*** Vaste säilyi edelleen 63 %:lla atetsolitsumabihaarassa vasteen saaneista ja 21 %:lla solunsalpaajahoitohaarassa vasteen saaneista.

Kuva 1. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrä (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Yhden hoitohaaran tutkimus aiemmin hoitamattomia uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joille sisplatiinihoito ei sovi, sekä solunsalpaajahoitoa aiemmin saaneilla uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla

Vaiheen II kansainvälisessä, kahden kohortin, yhden hoitoryhmän kliinisessä monikeskustutkimuksessa GO29293 (IMvigor210) oli mukana potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa (jota kutsutaan myös virtsarakan välimuotoisen epiteelin [uroteelin] karsinoomaksi).

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 438 potilasta, ja heistä muodostettiin kaksi potilaskohorttia. Kohortissa 1 oli aiemmin hoitamattomia potilaita, jotka sairastivat paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa ja joille sisplatiinipohjainen solunsalpaajahoito ei sopinut tai he olivat liian huonokuntoisia tällaiseen hoitoon tai joiden sairaus oli edennyt aikaisintaan 12 kuukauden jälkeen siitä, kun platinaa sisältänyt neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoito oli päättynyt. Kohortissa 2 oli potilaita, jotka olivat saaneet paikallisesti edenneen tai metastasoituneen uroteelikarsinooman hoitoon vähintään yhden platinapohjaisen solunsalpaajahoito-ohjelman tai joiden sairaus oli edennyt 12 kuukauden kuluessa platinaa sisältäneestä neoadjuvantti- tai adjuvanttisolunsalpaajahoidosta.

Kohortissa 1 oli 119 potilasta, ja he saivat 1 200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes tauti eteni. Iän mediaani oli 73 vuotta. Useimmat potilaat olivat miehiä (81 %), ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (91 %).

Kohortissa 1 oli 45 potilasta (38 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0, 50 potilasta (42 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 1, ja 24 potilasta (20 %), joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 2, 35 potilasta (29 %), joilla ei ollut Bajorin-riskitekijöitä (ECOG-suorituskykyluokka ≥ 2 ja viskeraalinen metastaasi), 66 potilasta (56 %), joilla oli yksi Bajorin-riskitekijä, ja 18 potilasta (15 %), joilla oli kaksi Bajorin-riskitekijää, 84 potilasta (71 %), joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 60 ml/min), ja 25 potilasta (21 %), joilla oli etäpesäke maksassa.

Kohortin 1 ensisijainen tehon päätapahtuma oli varmistettu kokonaisvasteosuus (objective response rate, ORR), jonka riippumaton arviointilautakunta (independent review facility, IRF) oli arvioinut RECIST v1.1 -kriteerien perusteella.

Primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Hoidon kestoajan mediaani oli 15,0 viikkoa, ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden elossaolon seurannan mediaani oli 8,5 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima kokonaisvasteosuus oli kliinisesti oleellinen, mutta kun sitä verrataan ennalta määritetyn historiallisen verrokkiryhmän kokonaisvasteosuuteen 10 %, ei ensisijaisen päätetapahtuman osalta saavutettu tilastollista merkitsevyyttä. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 21,9 % (95 %:n luottamusväli: 9,3, 40,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 5 %, 18,8 % (95 %:n luottamusväli: 10,9, 29,0), jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso oli ≥ 1 %, ja 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 12,7, 27,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei saavutettu missään PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Kokonaiselossaoloaika koskevat tiedot eivät olleet valmiit, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli esiintynyt tapahtumia, oli noin 40 %. Potilaiden kaikkien alaryhmien (kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso ≥ 5 % ja ≥ 1 %) ja PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä kokonaiselossaoloajan mediaani oli 10,6 kuukautta.

Päivitetty analyysi tehtiin, kun kohortin 1 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 17,2 kuukautta. Yhteenveto esitetään taulukossa 5. Objektiivisen vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä.

Taulukko 4. Päivitetty yhteenvedo hoidon tehosta (IMvigor210, kohortti 1)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	PD-L1:n ilmentymisen taso $\geq 5\%$ kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa	PD-L1:n ilmentymisen taso $\geq 1\%$ kasvaimen infiltroivissa immuuni-soluissa	PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat
Kokonaisvasteisuus (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Vasteen saaneiden lkm (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 %:n luottamusväli	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 %:n luottamusväli	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 %:n luottamusväli	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
Objektiivisen vasteen kesto (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
Taudin etenemättömyysaika (riippumattoman arviointilautakunnan arvio; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
Kokonaiselossaolo	n = 32	n = 80	n = 119
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
1 vuoden kokonaiselossaoloaika (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE); Kokonaisvasteisuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS); Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Kohortissa 2 tehon muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteisuus ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien (mRECIST) mukaisesti arvioima kokonaisvasteisuus. 310 potilasta sai 1200 mg atetsolitsumabia infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu. Kohortin 2 primaarianalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset päätetapahtumat kaikissa kohortin 2 alaryhmissä, mikä osoitti tilastollisesti merkitsevän kokonaisvasteisuuden riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella ja tutkijan muokattujen RECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella verrattuna ennalta määriteltyyn historiallisen vertailuryhmän 10 %:n kokonaisvasteosuuteen.

Analyysi tehtiin myös, kun kohortin 2 elossaolon seuranta-ajan mediaani oli 21,1 kuukautta. Riippumattoman arviointilautakunnan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti varmistamat kokonaisvasteosuudet olivat 28,0 % (95 %:n luottamusväli: 19,5, 37,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 5\%$, 19,3 % (95 %:n luottamusväli: 14,2, 25,4), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli $\geq 1\%$, ja 15,8 % (95 %:n luottamusväli: 11,9, 20,4) PD-L1-statuksen suhteen.

valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Tutkijan mRECIST-kriteerien mukaisesti tekemän arvion perusteella varmistettu kokonaisvasteosuus oli 29,0 % (95 %:n luottamusväli: 20,4, 38,9), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli ≥ 5 %, 23,7 % (95 %:n luottamusväli: 18,1, 30,1), jos PD-L1:n ilmentymisen taso kasvaimessa oli ≥ 1 %, ja 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 15,4, 24,6) PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä. Riippumaton arviointilautakunta arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti, että täydellisen vasteen saaneiden osuus PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden joukossa oli 6,1 % (95 %:n luottamusväli: 3,7, 9,4). Kohortissa 2 ei saavutettu vasteen keston mediaania missään kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason alaryhmässä eikä PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä, mutta se saavutettiin potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymisen taso oli < 1 % (13,3 kuukautta; 95 %:n luottamusväli: 4,2, NE).

PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomien potilaiden ryhmässä 12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus oli 37 %.

IMvigor130 (WO30070): Vaiheen III satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus atetsolitsumabin käytöstä monoterapiana ja yhdistelmänä platinapohjaisten solunsalpaajien kanssa hoitamattomaa paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon

Niitä potilaita, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:tä niukasti (immunohistokemiallinen PD-L1-värjäystulos oli positiivinen alle 5 %:ssa immuunisoluista), ei otettu riippumattoman tietojenseurantakomitean (independent Data Monitoring Committee, iDMC) suosituksen perusteella mukaan atetsolitsumabimonoterapiahaaraan enää sen jälkeen, kun komitea oli tarkastellut varhaisvaiheen elossaolotietoja ja havainnut potilaiden tämän alaryhmän kokonaiselossaoloajan lyhentyneen. Jos potilas oli jo satunnaistettu monoterapiahoitoon ja sai hoitoa, riippumaton tietojenseurantakomitea ei suositellut hoitoon muutoksia. Muita muutoksia ei suositeltu.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito

IMpower150 (GO29436): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa; yhdistelmähoito paklitakselin ja karboplatiinin kanssa, joko bevasitsumabin kanssa tai ilman sitä

Kansainvälisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaiheen III IMpower150-monikeskustutkimuksessa arvioitiin atetsolitsumabin, paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta metastasoitunutta ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa ja joista osa sai bevasitsumabia, osa ei.

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aiemmin ollut jokin autoimmuunisairaus; potilaita, jotka olivat saaneet elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältänyttä rokotetta satunnaistamista edeltäneiden 28 päivän aikana; potilaita, jotka olivat saaneet systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita satunnaistamista edeltäneiden 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita satunnaistamista edeltäneiden 2 viikon aikana; potilaita, joilla oli aktiivisia tai hoitamattomia keskushermoston metastaaseja tai joilla näkyi kuvantamisessa selvä kasvaimen infiltraatio rintakehän suuriin verisuoniin tai selvä keuhkoleesioiden kavitaatio. Kasvain arvioitiin ensimmäisen hoitosyklin päivää 1 seuranneiden 48 viikon aikana 6 viikon välein ja tämän jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä tutkittiin PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa (TC) ja kasvainta infiltroivissa immuunisoluissa (IC), ja tulosten perusteella määriteltiin PD-L1:n ilmentymistä koskevat osajoukot jäljempänä kuvattuihin analyysihin.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 1 202 potilasta, jotka satunnaistettiin (1:1:1) saamaan yhtä taulukossa 5 kuvatuista hoito-ohjelmista. Satunnaistaminen ositettiin seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

Taulukko 5. Laskimoon annettavat hoito-ohjelmat (IMpower150)

Hoito-ohjelma	Induktio (Neljä tai kuusi 21 päivän sykliä)	Ylläpitohoito (21 päivän syklit)
A	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg)
B	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Atetsolitsumabi ^a (1200 mg) + bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)
C	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg) + paklitakseli (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatiini ^c (AUC 6)	Bevasitsumabi ^d (15 mg/kg)

^a Atetsolitsumabia annetaan, kunnes kliinistä hyötyä ei enää tutkijan arvion mukaan todettu.

^b Paklitakselin aloitusannos aasialaista syntyperää oleville potilaille oli 175 mg/m², koska hematologinen toksisuus on kaiken kaikkiaan yleisempää syntyperältään/etniseltä taustaltaan Aasian maista olevilla potilailla verrattuna muunlaista syntyperää oleviin potilaisiin.

^c Paklitakselia ja karboplatiinia annettiin, kunnes jokin seuraavista ilmeni ensimmäisen kerran: potilas sai 4 tai 6 hoitosykliä, sairaus eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

^d Bevasitsumabia annetaan, kunnes sairaus etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Tutkimusjoukon demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen välillä. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 31–90), ja 60 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (82 %). Noin 10 %:lla potilaista oli tunnettu EGFR-mutaatio, 4 %:lla oli tunnettua ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 14 %:lla oli maksametastaaseja lähtötilanteessa, ja useimmat potilaat olivat joko nykyisiä tai entisiä tupakoitsijoita (80 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (43 %) tai 1 (57 %). 51 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli ≥ 1 %, ja 49 %:ssa potilaiden kasvaimista PD-L1:n ilmentymisen taso kasvainsoluissa ja immuunisoluissa oli < 1 %.

Taudin etenemättömyysajan loppuanalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 15,3 kuukautta. ITT-potilasjoukossa, myös potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä ja joiden olisi pitänyt saada aiempaa hoitoa tyrosiinikinaasin estäjillä, taudin etenemättömyysajan osoitettiin paranevan kliinisesti oleellisella tavalla hoitohaarassa B verrattuna hoitoharaan C (riskisuhde: 0,61, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,72; taudin etenemättömyysajan mediaani 8,3 vs. 6,8 kuukautta).

Kokonaiselossaolon välianalyysin hetkellä potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 19,7 kuukautta. Tämän analyysin päätulosten sekä ITT-potilasjoukon taudin etenemättömyysajan päivitetyn analyysin yhteenveto on esitetty taulukoissa 6 ja 7. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä on esitetty kuvassa 2. Kuvassa 3 on yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista. Taudin etenemättömyysaikaa koskevat päivitetty tulokset on esitetty myös kuvissa 4 ja 5.

Taulukko 6. Päivitetty yhteenvedo hoidon tehosta ITT-potilasjoukossa (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitohaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitohaara C (bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Toissijaiset päätetapahtumat[#]			
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4	6,8
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
p-arvo ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12 kk:n etenemättömyysaika (%)	24	38	20
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8	14,9
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
p-arvo ^{1,2}	0,0983	0,006	
6 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	84	85	81
12 kk:n kokonaiselossaoloaika (%)	66	68	61
Paras kokonaisvaste^{3*} (tutkijan arvio; RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Vasteen saaneiden lkm (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95 %:n luottamusväli	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Täydellisen vasteen saaneiden lkm (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Osittaisen vasteen saaneiden lkm (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Vasteen kesto* (tutkijan arvio; RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediaani (kk)	8,3	11,5	6,0
95 %:n luottamusväli	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Ensisijaiset tehon päätetapahtumat olivat taudin etenemättömyysaika ja kokonaiselossaolo. Nämä analysoitiin hoitoaikeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, jossa potilailla oli villityypin kasvain, eli mukana ei ole potilaita, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä.

¹ Perustuu ositettuun log-rank-testiin

² Tiedoksi: ITT-potilasjoukossa ei ole vielä tehty virallisia vertailuja hoitohaarojen B ja C välillä eikä hoitohaarojen A ja C välillä ennalta määritellyn analyysihierarkian mukaan.

³ Paras kokonaisvaste täydellisen vasteen ja osittaisen vasteen suhteen

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

[^] Hoitohaara C on kaikkien riskisuhteiden vertailuryhmä.

* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikana 22. tammikuuta 2018.

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

Taulukko 7. Yhteenveto hoidon tehon päivitetystä vertailusta ITT-potilasjoukossa, hoitoaara A vs. hoitoaara B (IMpower150)

Hoidon tehoa koskeva päätetapahtuma	Hoitoaara A (atetsolitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)	Hoitoaara B (atetsolitsumabi + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini)
Taudin etenemättömyysaika (tutkijan arvio; RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Tapahtumien lkm (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Etenemättömyysajan keston mediaani (kk)	6,7	8,4
95 %:n luottamusväli	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-arvo ^{1,2}	< 0,0001	
Kokonaiselossaolon välianalyysi*	n = 402	n = 400
Kuolemien lkm (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Ajan mediaani tapahtumiin (kk)	19,5	19,8
95 %:n luottamusväli	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Ositettu riskisuhde [‡] ^ (95 %:n luottamusväli)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-arvo ^{1,2}	0,3000	

¹Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

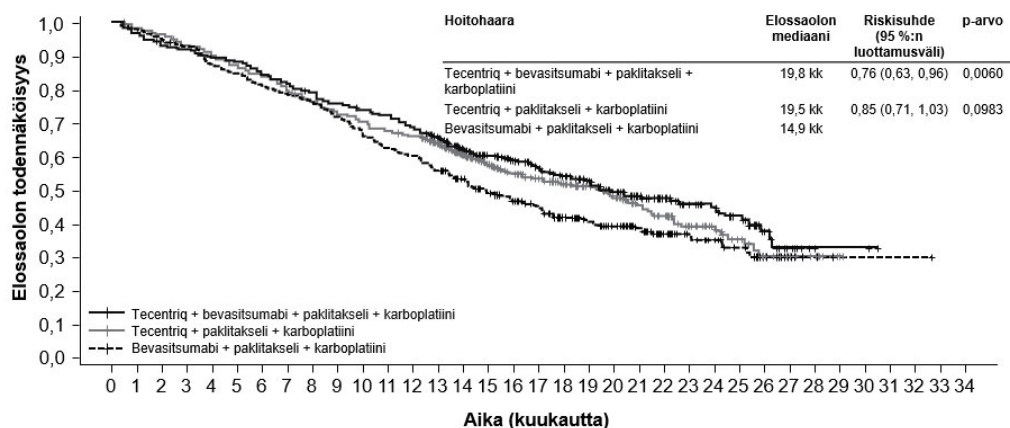
²Tiedoksi: ITT-potilasjoukon osalta vertailut hoitoaaran A ja hoitoaaran B välillä eivät olleet mukana ennalta määritellyssä analyysihierarkiassa.

[‡] Ositettu seuraavien mukaan: sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo ja PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja immuunisoluissa.

* Etenemättömyysajan päivitetty analyysi ja kokonaiselossaolon välianalyysi kliinisten tietojen keruun katkaisuaikakohtana 22. tammikuuta 2018.

^ Hoitoaara A on kaikkien riskisuhteiden vertailuryhmä.

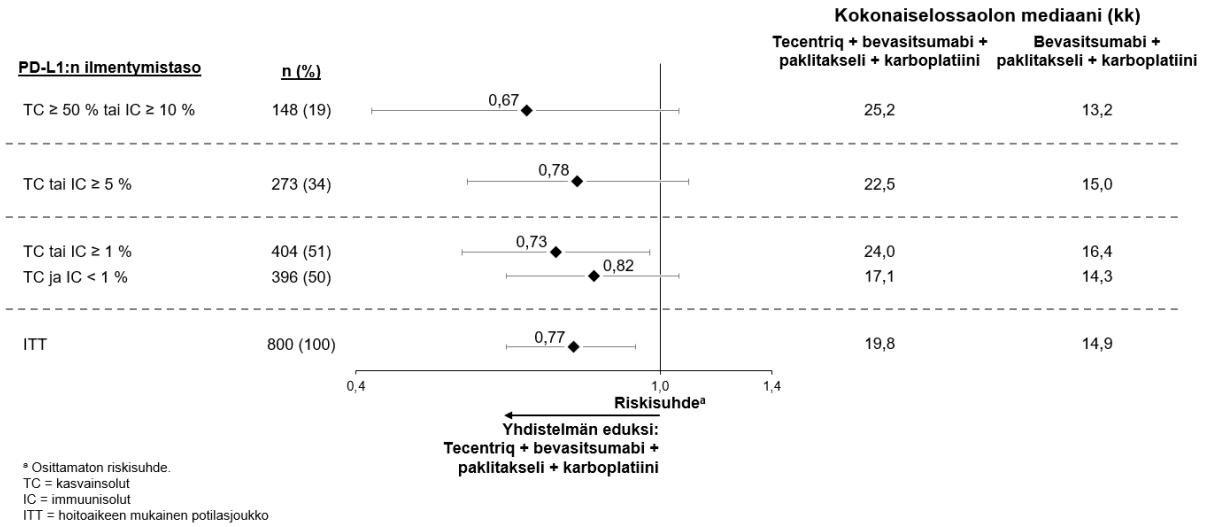
Kuva 2. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon Kaplan-Meier-käyrä (IMpower150)



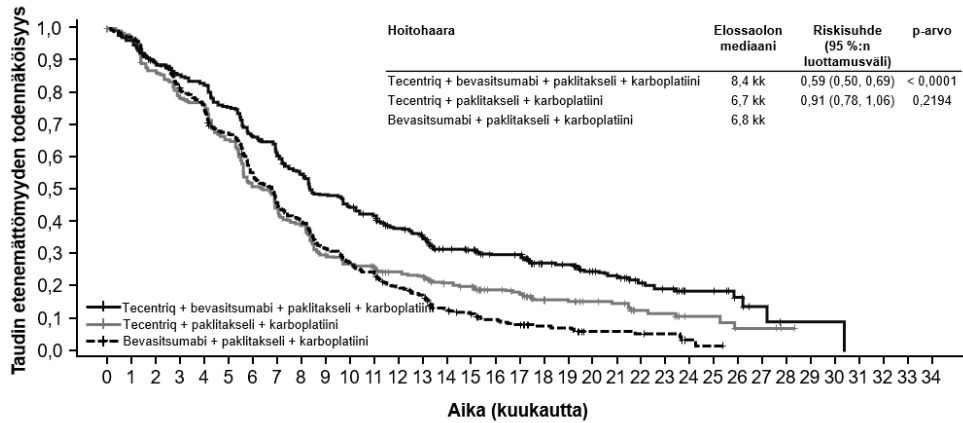
Riskiryhmän potilaiden lkm	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		
Tecentriq + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2						
Tecentriq + paklitakseli + karboplatiini	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1							
Bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1	1	1			

Kuva 3. ITT-potilasjoukon kokonaiselossaolon metsikkökuvio (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason

mukaan, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)

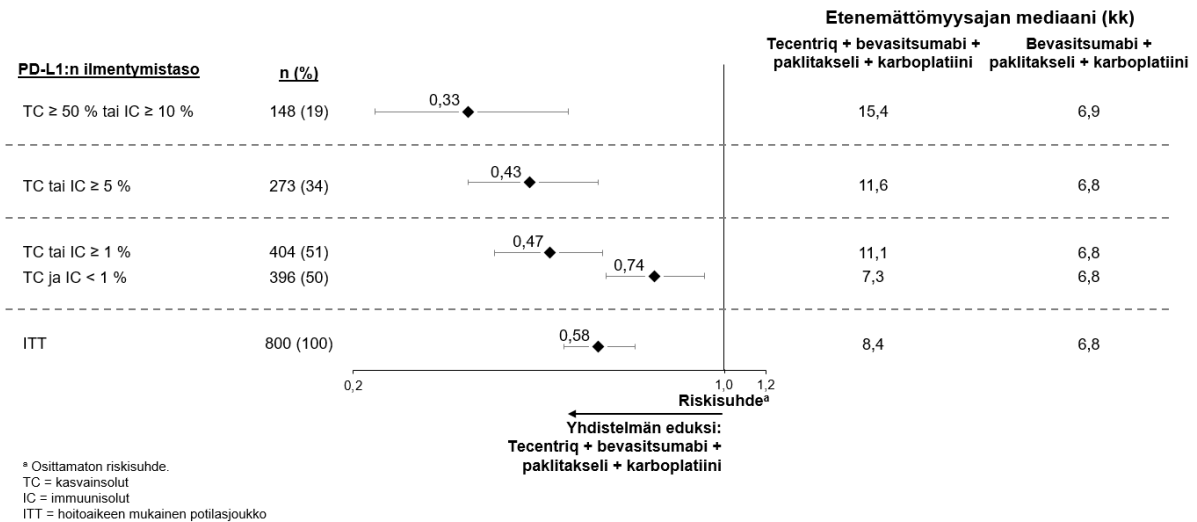


Kuva 4. Taudin etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä ITT-potilasjoukossa (IMpower150)



Riskiryhmän potilaiden lkm	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	12	7	3	1	1	1
Tecentriq + bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	1		
Tecentriq + paklitakseli + karboplatiini	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					
Bevasitsumabi + paklitakseli + karboplatiini	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					

Kuva 5. Taudin etenemättömyysajan metsikkökuvio (forest plot) PD-L1:n ilmentymistason mukaan ITT-potilasjoukossa, hoitoaara B vs. hoitoaara C (IMpower150)



Kokonaiselossaolon välianalyysin ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit osoittivat kokonaiselossaolon paranemista hoitohaarassa B hoitohaaraan C verrattuna potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,29, 1,03; kokonaiselossaolon mediaani NE vs. 17,5 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,52 [95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,82], kokonaiselossaolon mediaani 13,3 vs. 9,4 kuukautta). Myös taudin etenemättömyysajan paranemista osoitettiin potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita tai ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä (riskisuhde: 0,55 [95 %:n luottamusväli: 0,35, 0,87], taudin etenemättömyysajan mediaani 10,0 vs. 6,1 kuukautta) ja maksametastaaseja (riskisuhde: 0,41 [95 %:n luottamusväli: 0,26, 0,62], taudin etenemättömyysajan mediaani 8,2 vs. 5,4 kuukautta). Iältään < 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kokonaiselossaolon tulokset olivat samankaltaiset iältään ≥ 65-vuotiaiden potilaiden alaryhmän kanssa. Iältään ≥ 75-vuotiaiden potilaiden tiedot ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä. Kaikkien alaryhmäanalyysien varsinaista tilastollista testausta ei suunniteltu.

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoito

OAK (GO28915): Satunnaistettu vaiheen III tutkimus paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa

Vaiheen III avoimessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, monikeskustutkimuksessa OAK verrattiin atetsolitsumabin tehoa ja turvallisuutta dosetakseliin paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joiden sairaus oli edennyt platinaa sisältävän hoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan, jos heillä oli aiemmin ollut autoimmunisairaus, aktiivisia tai kortikosteroideista riippuvaisia etäpesäkkeitä aivoissa, potilas oli saanut 28 päivän kuluessa ennen tutkimukseen tuloa raketuksen elävää, heikennettyä taudinaiheuttajaa sisältävällä rokotteella tai potilas oli saanut systeemisiä immunitteettia stimuloivia aineita 4 viikon aikana tai systeemisiä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita 2 viikon aikana ennen tutkimukseen tuloa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisten 36 viikon ajan ja sen jälkeen 9 viikon välein. Kasvainnäytteistä arvioitiin prospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa ja kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 225 potilasta, ja analyysisuunnitelman mukaisesti 850 ensimmäisenä satunnaistettua potilasta otettiin mukaan ensisijaiseen tehon analyysiin. Satunnaistaminen ositettiin kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason mukaan, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän mukaan sekä histologian mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko atetsolitsumabia tai dosetakselia.

Atetsolitsumabia annettiin vakioannoksina 1200 mg laskimoon 3 viikon välein. Annoksen pienentäminen ei ollut sallittua. Potilaita hoidettiin, kunnes kliinistä hyötyä ei tutkijan arvion mukaan enää todettu. Dosetakselia annettiin 75 mg/m² laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni. Kaikkien hoidettujen potilaiden hoidon keston mediaani oli dosetakseliryhmässä 2,1 kuukautta ja atetsolitsumabiryhmässä 3,4 kuukautta.

Primaarianalyysin potilasjoukon demografiset ominaisuudet sekä sairauden lähtötilanteen ominaisuudet olivat hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33–85), ja 61 % potilaista oli miehiä. Valtaosa potilaista oli valkoihoisia (70 %). Noin kolmella potilaalla neljästä oli ei-levyepiteeliperäinen histologia (74 %), 10 %:lla tiedettiin olevan EGFR-mutaatio, 0,2 %:lla tiedettiin olevan ALK-geenin uudelleenjärjestäytymistä, 10 %:lla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä keskushermostossa. Useimmat potilaat olivat parhaillaan tai olivat aiemmin olleet tupakoijia (82 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyluokka oli 0 (37 %) tai 1 (63 %). Seitsemänkymmentäviisi prosenttia potilaista oli saanut aiemmin vain yhtä platinapohjaista hoitoa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteenveto tämän tutkimuksen keskeisistä tuloksista sekä elossaoloajan mediaani 21 kuukauden seurannassa esitetään taulukossa 8. ITT-potilasjoukon

kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät esitetään kuvassa 6. Kuvassa 7 esitetään yhteenveto ITT- ja PD-L1-alaryhmien kokonaiselossaoloajan tuloksista, jotka osoittavat atetsolitsumabin hyödyn kokonaiselossaoloajan suhteen kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien potilaat, joiden kasvainsoluissa ja immuunisoluissa PD-L1:n ilmentymisen taso on < 1 %.

Taulukko 8. Yhteenveto hoidon tehosta primaarianalyysin potilasjoukossa (PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat)* (OAK)

Tehon päätetapahtuma	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)
Ensisijainen tehon päätetapahtuma		
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolleiden lkm (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Ajan mediaani tapahtumaan (kk)	13,8	9,6
95 %:n luottamusväli	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Ositettu [†] riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-arvo**	0,0003	
12 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 kuukauden kokonaiselossaolo-osuus (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Toissijaiset päätetapahtumat		
Tutkijan arvioima taudin etenemättömyysaika (RECIST v1.1)		
Tapahtumien lkm (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Taudin etenemättömyysajan mediaani (kk)	2,8	4,0
95 %:n luottamusväli	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Ositettu riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,95 (0,82, 1,10)	
Tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (RECIST v1.1)		
Vasteen saaneiden lkm (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 %:n luottamusväli	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen kesto (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediaani (kk)	16,3	6,2
95 %:n luottamusväli	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

Luottamusväli = confidence interval (CI); Vasteen kesto = duration of response (DOR); Kasvaimen infiltroivat immuunisolut = tumour-infiltrating immune cells (IC); Ei arvioitavissa = not estimable (NE);

Kokonaisvasteosuus = objective response rate (ORR); Kokonaiselossaoloaika = overall survival (OS);

Etenemättömyysaika = progression-free survival (PFS); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1

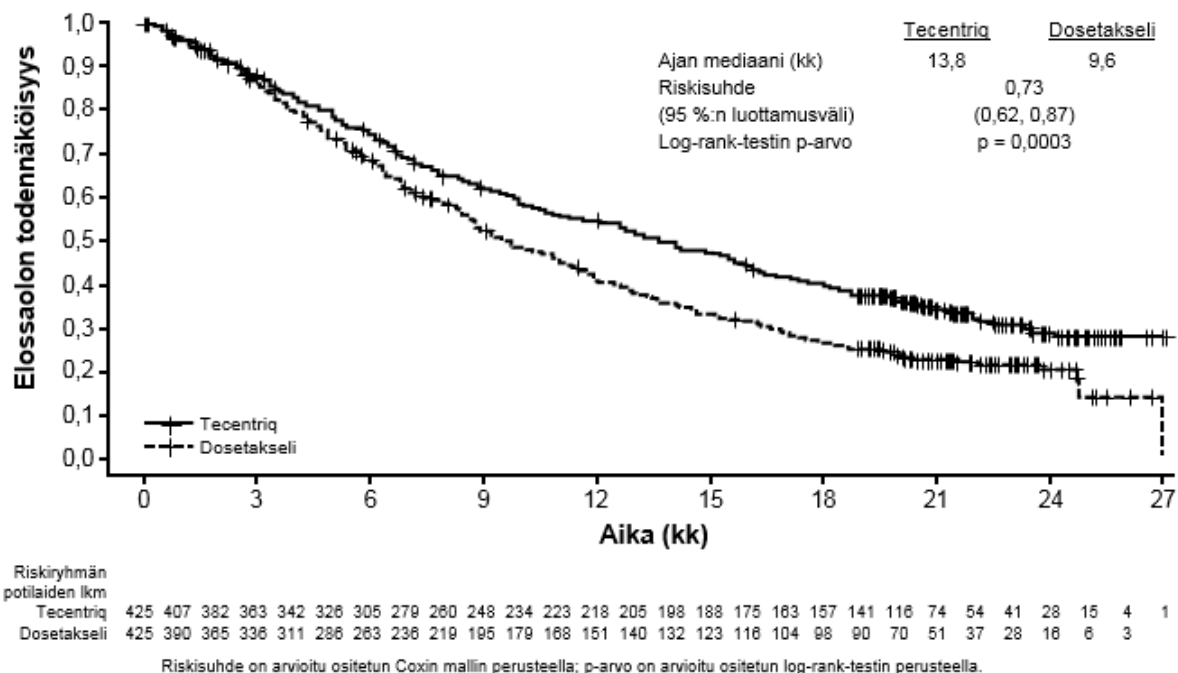
* Primaarianalyysin potilasjoukko, jossa on mukana ensimmäisinä satunnaistetut 850 potilasta.

† Ositettu PD-L1:n ilmentymistaso kasvaimen infiltroivissa immuunisoluissa, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian mukaan.

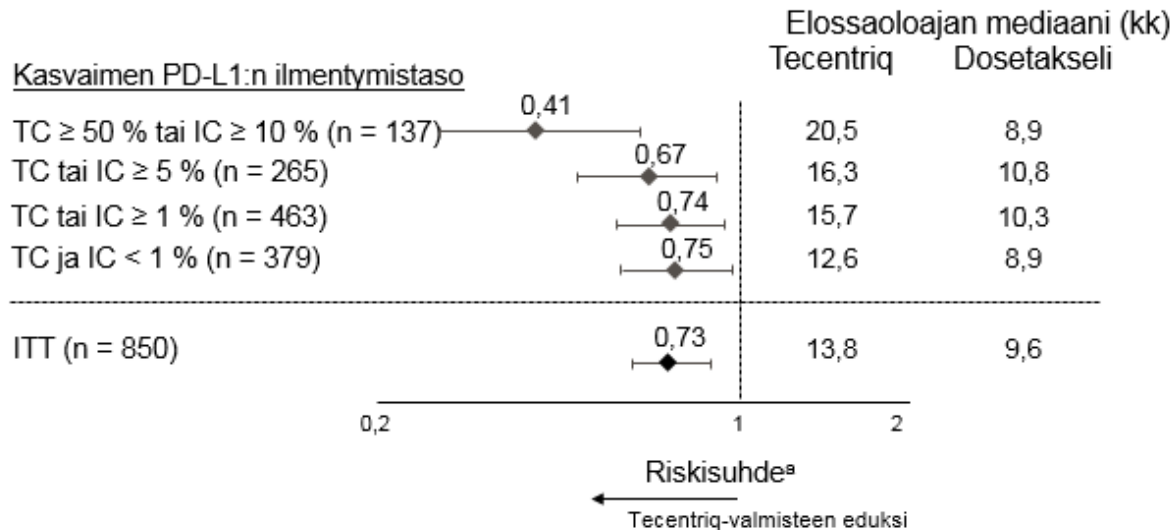
** Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

*** Perustuu Kaplan–Meierin estimaatteihin.

Kuva 6. Primaarianalyysin potilasjoukon (PD-L1-statuksen suhteen valikoimattomat potilaat) kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä (OAK)



Kuva 7. Kokonaiselossaoloajan Forest plot -alaryhmäanalyysi kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason mukaan primaarianalyysin potilasjoukossa (OAK)



^aITT-potilasjoukon ositettu riskisuhde, ja TC* tai IC** ≥ 1 %. Osittamaton riskisuhde muiden eksploraatiivisten osajoukkojen osalta.

*TC = kasvainsolut, **IC = immuunisolut

Kokonaiselossaoloajan havaittiin parantuneen atetsolitsumabiryhmässä dosectaxeliin verrattuna muuta kuin levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (riskisuhde [HR] 0,73, 95 %-n luottamusväli: 0,60, 0,89; kokonaiselossaoloajan mediaani 15,6 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,2 kuukautta [dosectaxeli]) ja levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (HR 0,73, 95 %-n luottamusväli: 0,54, 0,98; kokonaiselossaoloajan mediaani 8,9 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 7,7 kuukautta [dosectaxeli]). Kokonaiselossaoloajan havaittu piteneminen osoitettiin yhdenmukaisesti

kaikissa potilaiden alaryhmissä, myös niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa etäpesäkkeitä aivoissa (HR 0,54, 95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,94; kokonaiselossaoloajan mediaani 20,1 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 11,9 kuukautta [dosetakseli]) sekä potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,47, 1,08; kokonaiselossaoloajan mediaani 16,3 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 12,6 kuukautta [dosetakseli]). Potilailla, joilla oli EGFR-mutaatioita, atetsolitsumabin ei todettu parantavan kokonaiselossaoloaikaan dosetakseliin verrattuna (HR 1,24, 95 %:n luottamusväli: 0,71, 2,18; kokonaiselossaoloajan mediaani 10,5 kuukautta [atetsolitsumabi] vs. 16,2 kuukautta [dosetakseli]).

Atetsolitsumabihoidossa havaittiin dosetakseliin verrattuna pidempi aika potilaan raportoimaan rintakehässä tuntuneen kivun pahenemiseen, jota mitattiin EORTC QLQ-LC13 -elämänlaatumittarilla (HR 0,71, 95 %:n luottamusväli: 0,49, 1,05; kummassakaan hoitohaarassa ei saavutettu mediaania). Aika keuhkosityövän muiden oireiden (eli yskä, hengenahdistus ja käsi-/hartiakipu) EORTC QLQ-LC13 -elämänlaatumittarilla mitattuun pahenemiseen oli atetsolitsumabilla ja dosetakselilla samanpituiset. Koska tutkimuksen koeasetelma oli avoin, tulosten tulkinnassa pitää olla varovainen.

POPLAR (GO28753): Satunnaistettu vaiheen II tutkimus solunsalpaajahoitoa saaneilla paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

GO28753 (POPLAR) oli vaiheen II kansainvälinen, satunnaistettu, avoin kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joiden syöpä oli edennyt platinaa sisältävän hoito-ohjelman aikana tai sen jälkeen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Yhteensä 287 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko atetsolitsumabia (1200 mg infuusiona laskimoon 3 viikon välein, kunnes kliinistä hyötyä ei enää todettu) tai dosetakselia (75 mg/m² infuusiona laskimoon kunkin 3 viikon pituisen hoitosyklin päivänä 1, kunnes sairaus eteni). Potilaat satunnaistettiin immuunisolujen PD-L1:n ilmentymistason, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän ja histologian perusteella. Päivitetty analyysi osoitti, kun oli havaittu yhteensä 200 kuolemaa ja kun elossaolon seurannan mediaani oli 22 kuukautta, että atetsolitsumabihoidon saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoa saaneiden 9,7 kuukauteen (HR 0,69, 95 %:n luottamusväli: 0,52, 0,92). Kokonaisvasteosuus oli 15,3 % [atetsolitsumabi] vs. 14,7 % [dosetakseli], ja objektiivisen vasteen keston mediaani oli atetsolitsumabihoidossa 18,6 kuukautta verrattuna dosetakselihoitoon 7,2 kuukauteen.

Hoidon teho iäkkäillä potilailla

Atetsolitsumabimonoterapiaa saavien ≥ 65 -vuotiaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei yleisesti havaittu hoidon tehoa koskevia eroja. IMpower150-tutkimuksessa ≥ 65 vuoden ikään liittyi atetsolitsumabin heikompi teho potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia yhdessä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa. Tiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista ovat liian suppeita, jotta tästä potilasjoukosta voisi tehdä päätelmiä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset atetsolitsumabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien syöpäkasvainten (keskushermoston kasvaimia, hematopieettisia ja imukudoskasvaimia lukuun ottamatta) hoitoon (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Altistus atetsolitsumabille suureni suhteessa annokseen annosvälillä 1 mg/kg – 20 mg/kg, mukaan lukien vakioannos 1200 mg, jota annettiin 3 viikon välein. Potilasjoukon analyysissä, jossa oli mukana 472 potilasta, atetsolitsumabin annosvälillä 1–20 mg/kg farmakokinetiikaksi kuvattiin lineaarisen kaksitilaltistusmalli ja ensimmäisen asteen eliminaatio. Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että vakaa tila saavutetaan toistuvassa annossa 6–9 viikossa (2–3 hoitosykliä). Systeminen kertyminen oli pitoisuus-aikakäyrän alla olevan pinta-alan suhteen 1,91-kertainen, maksimipitoisuuden suhteen 1,46-

kertainen ja pienimmän pitoisuuden suhteen 2,75-kertainen.

Imeytyminen

Atetsolitsumabi annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että tyypillisen potilaan keskustilan jakautumistilavuus on 3,28 l ja tilavuus vakaassa tilassa on 6,91 l.

Biotransformaatio

Atetsolitsumabin metaboliaa ei ole suoranaisesti tutkittu. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että atetsolitsumabin puhdistuma on 0,200 l/vrk ja tyypillinen terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 27 vuorokautta.

Erityispotilasryhmät

Seuraavilla tekijöillä ei populaatiofarmakokineettisen analyysin ja altistus-vasteanalyysin perusteella ole vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan: ikä (21–89 vuotta), maantieteellinen alue, etninen tausta, munuaisten vajaatoiminta, lievä maksan vajaatoiminta, kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen taso tai ECOG-suorituskykyluokka. Painolla, sukupuolella, vasta-ainepositiivisuudella, albumiinipitoisuuksilla ja kasvaintaakalla on tilastollisesti merkitsevä, mutta ei kliinisesti oleellista vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan. Annosmuutoksia ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti iäkkäillä potilailla. Iän vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan tutkittiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla. Iän ei todettu olevan merkittävä atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan vaikuttava yhteismuuttuja, mikä perustuu iältään 21–89-vuotiaaseen (n = 472) potilasjoukkoon, jonka iän mediaani oli 62 vuotta. Atetsolitsumabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, jos potilaan ikä oli < 65 vuotta (n = 274), 65–75 vuotta (n = 152) tai > 75 vuotta (n = 46) (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Atetsolitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti merkityksellisiä eroja, jos potilaalla oli lievä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²; n = 208) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; n = 116) munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR vähintään 90 ml/min/1,73 m²; n = 140). Vain muutamalla potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (ks. kohta 4.2). Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Atetsolitsumabia ei ole tutkittu erityisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atetsolitsumabin puhdistumassa ei havaittu populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kliinisesti tärkeitä eroja potilaiden välillä, jos heillä oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiinipitoisuus \leq ULN ja ASAT $>$ ULN tai bilirubiinipitoisuus $> 1,0-1,5 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa, $n = 71$) tai normaali maksan toiminta (bilirubiinipitoisuus ja ASAT-arvo \leq ULN, $n = 401$). Keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Maksan vajaatoiminta määriteltiin maksan toimintahäiriöitä koskevien National Cancer Institute (NCI) -kriteerien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiinipitoisuus $> 1,5-3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa tai bilirubiinipitoisuus $> 3 \times$ ULN ja ASAT-arvo mikä tahansa) vaikutusta atetsolitsumabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Atetsolitsumabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Atetsolitsumabin mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät kuitenkaan oletettavasti muuta DNA:ta tai kromosomeja.

Hedelmällisyys

Atetsolitsumabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on kuitenkin tutkittu cynomolgus-apinaurosten ja -naaraiden lisääntymiselimiä. Atetsolitsumabin viikoittainen anto naarasapinoille potilaille suositeltujen annosten AUC-arvoon verrattuna 6-kertaisiksi arvioituina altistuksina (AUC) aiheutti epäsäännöllisen kiimakierron ja vastamuodostuneiden keltarauhasen puuttumisen munasarjoista, mikä oli korjautuvaa. Urosten lisääntymiselimissä ei todettu vaikutuksia.

Teratogeenisuus

Atetsolitsumabilla ei ole tehty lisääntymistä tai teratogeenisuutta koskevia eläinkokeita. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että PD-L1/PD-1-reitin estyminen voi aiheuttaa kehittyvään sikiöön kohdistuvaa immuunivälitteistä hylkimistä, mikä johtaa sikiön kuolemaan. Atetsolitsumabin antaminen voi vahingoittaa sikiötä ja aiheuttaa myös alkio- ja sikiökuolleisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Väkevä etikkahappo
Sakkarooosi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi valmistamisen jälkeen on osoitettu enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 24 tuntia ≤ 30 °C:ssa.

Valmistettu infuusioliuos tulisi mikrobiologiselta kannalta käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai 8 tuntia vallitsevassa lämpötilassa (≤ 25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja joka sisältää 20 ml liuosta.

Pakkauksessa yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tecentriq ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, joten terveydenhuollon ammattilaisen pitää noudattaa sen valmistamisessa aseptista tekniikkaa.

Ei saa ravistaa.

Laimennusohjeet

Injektiopullosto vedetään kaksikymmentä millilitraa Tecentriq-konsentraattia, joka laimennetaan PVC-, polyeteeni- (PE) tai polyolefiini-infuusiopussissa 250 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml). Yksi millilitra laimennettua liuosta sisältää noin 4,4 mg Tecentriq-valmistetta (1200 mg/270 ml). Pussia on käännettävä varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi, jotta vältetään vaahdonmuodostus. Infuusio on annettava heti sen käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti, ettei niissä ole hiukkasia ja värimuutoksia havaittavissa. Jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.

Tecentriq-valmisteen ja sellaisten infuusiopussien välillä, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyvinyylikloridia (PVC), polyeteenia (PE) tai polyolefiinia (PO), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Myöskään polyeetterisulfonista tai polysulfonista valmistettujen letkunsisäisten suodatinkalvojen tai PVC:stä, PE:stä, polybutadieenistä tai polyeetteriuretaanista valmistettujen infuusion annossa käytettyjen muiden laitteiden käytössä ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Hävittäminen

Tecentriq-valmisteen joutumista luontoon on vältettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1220/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.3.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.