

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «07» желтоқсанда
№ N069765, N069767 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

▼ Дәрілік препаратқа қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторинг өткізіледі. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау өтінімімен денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне жүгінеміз. Жағымсыз реакциялар туралы хабарлау тәртібі 4.8 бөлімінде көрсетілген.

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Тецентрик, 840 мг/14 мл, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат

Тецентрик, 1200 мг/20 мл, 20 мл, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Атезолизумаб*

*Атезолизумаб рекомбинантты ДНҚ технологиясының көмегімен қытай атжалманының аналық без жасушалары желісінен Fc-рецепторын пайдаланып алынған, бағдарламаланатын өлім-1 (PD-L1) лигандына гуманизацияланған моноклональді IgG1 антидене болып табылады.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының (14 мл) ішінде

белсенді зат – атезолизумаб, 840.0 мг.

Бір құтының (20 мл) ішінде

белсенді зат – атезолизумаб, 1200.0 мг.

Препаратты сұйылтқаннан кейін ерітіндінің концентрациясы 3.2 -16.8 мг/мл болуы тиіс.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: сахароза, 575.1 және 821.6 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат.

Мөлдір немесе сәл бозанданған, түссізден ақшыл-сары түске дейінгі сұйықтық.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Уротелиальді обыр

Тецентрик препараты ересек пациенттерде жергілікті таралған немесе метастаздық уротелиальді обырды (УО) емдеу үшін монотерапия ретінде пайдалануға арналған:

- осының алдындағы платина препараттарымен химиотерапиядан кейін немесе
- цисплатинмен емдеу мүмкін болмағанда, сондай-ақ, PD-L1 экспрессиясы $\geq 5\%$ болған жағдайда (5.1 бөлімін қараңыз).

Өкпенің ерте сатыдағы ұсақ жасушалы емес обыры

Тецентрик препараты монотерапияда қайталану қаупі жоғары өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖЕО) бар ересек пациенттерде ісік жасушаларында (ІЖ) PD-L1 $\geq 50\%$ экспрессиясы бар және EGFR немесе геномдық ісік мутациясының ALK болмаған кезде радикальді операциялық араласудан және құрамында платина бар препараттармен химиотерапиядан кейін адъювантты режимде қолдануға арналған (іріктеу критерийін 5.1 бөлімінен қараңыз).

Өкпенің метастаздық ұсақ жасушалы емес обыры

Тецентрик препараты бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан ересек пациенттерді емдеудің бірінші желісінде қолдануға арналған. EGFR немесе ALK геномдық ісік мутациясы бар пациенттерде бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде Тецентрик препаратын тиісті таргеттік емнің тиімділігі болмаған кезде ғана қолдану көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

Наб-паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімдегі Тецентрик препаратын EGFR немесе ALK геномдық ісік мутациясы болмаған кезде метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан ересек пациенттерге емнің бірінші желісінде қолдану көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

Монорежимде Тецентрик препараты ІЖ-да PD-L1 экспрессиясы $\geq 50\%$ болған кезде немесе ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушаларда (ИЖ) PD-L1 экспрессиясы $\geq 10\%$ болған кезде, EGFR немесе ALK геномдық ісік мутациясы болмағанда метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан ересек пациенттерге емнің бірінші желісінде қолдану үшін көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

Тецентрик препараты алдыңғы химиотерапиядан кейін жергілікті таралған немесе метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапияда қолдануға арналған. Тецентрик препаратымен емдеуді бастар алдында EGFR немесе ALK геномдық ісік мутациясы бар пациенттер таргеттік ем алуы тиіс (5.1 бөлімін қараңыз).

Өкпенің ұсақ жасушалы обыры

Карбоплатинмен және этопозидпен біріктірілімде Тецентрик препараты таралған өкпенің ұсақ жасушалы обырымен (тӨҰЖО) ересек пациенттерді емдеудің бірінші желісінде қолдануға арналған (5.1 бөлімін қараңыз).

Сүт безінің үштік негативті обыры

Наб-паклитакселмен біріктірілімдегі Тецентрик препараты PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған кезде, метастаздық ауруға қатысты алдыңғы химиотерапия алмаған, операция жасауға болмайтын жергілікті-таралған немесе метастаздық сүт безінің үштік негативті обырына (СБҰНО) шалдыққан ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілген.

Гепатоцеллюлярлы карцинома

Бевацизумабпен біріктірілген Тецентрик препараты таралған немесе операция жасауға болмайтын гепатоцеллюлярлы карциномаға (ГЦК) шалдыққан ересек пациенттерді алдыңғы жүйелі емсіз емдеу үшін көрсетілген (5.1 бөлімін қараңыз).

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Тецентрик препаратымен емдеуді тәжірибелі онкологтың бақылауымен бастау және жүргізу керек.

УО немесе СБҰНО немесе ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде PD-L1 экспрессиясының бар болуына өткізілетін тест

Тецентрик препаратымен монотерапия

Ерте сатыдағы УО, ӨҰЖЕО бірінші желідегі емін және метастаздық ӨҰЖЕО бірінші желідегі емін тағайындау үшін пациенттерді іріктеу валидацияланған тест көмегімен расталған PD-L1 ісік экспрессиясының бар болуына негізделуі тиіс (5.1 бөлімін қараңыз).

Біріктірілген емдегі Тецентрик препараты

Бұрын емделмеген СБҮНО кезінде ем тағайындау үшін пациенттерді іріктеу валидацияланған тест көмегімен расталған PD-L1 ісік экспрессиясының бар болуына негізделуі тиіс (5.1 бөлімін қараңыз).

Дозалау режимі

Тецентрик препаратының ұсынылатын дозасы 1-кестеде ұсынылғандай, әрбір 2 апта сайын вена ішіне инфузия түрінде 840 мг немесе әрбір 3 апта сайын вена ішіне 1200 мг **немесе** әрбір 4 апта сайын вена ішіне 1680 мг құрайды.

Тецентрик препаратын біріктірілген емде қолданған кезде, біріктірілімде қолданылатын әрбір препараттың медициналық қолданылуы жөніндегі ақпаратты да қараңыз (сондай-ақ 5.1 бөлімін қараңыз).

1-кесте. Вена ішіне енгізуге арналған Тецентрик препаратының ұсынылатын дозасы

Көрсетілімі	Ұсынылатын доза және енгізу режимі	Емнің ұзақтығы
Тецентрик препаратымен монотерапия		
УО емдеудің бірінші желісі	• Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг	Ауру үдегенге немесе емдеуге көнбейтін уыттылықтың дамуына дейін
ӨҰЖЕО емдеудің бірінші желісі		
Ерте сатыдағы ӨҰЖЕО	• Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг	Аурудың қайталануы немесе қолайсыз уыттылықтың дамуы болмаған кезде 1 жыл. 1 жылдан астамға созылған емдеу зерттелмеген.
УО емдеудің екінші желісі	• Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг	Клиникалық әсері жоғалған немесе емдеуге көнбейтін уыттылық дамыған сәтке дейін
ӨҰЖЕО емдеудің екінші желісі		
Біріктірілген емдегі Тецентрик препараты		
Бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО емінің бірінші желісі	Индукция фазасы және демеуші режим: • Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг Тецентрик препаратын, егер ол сол күні енгізілсе, бірінші енгізу керек. Біріктіріп қолданылатын препараттар үшін индукция фазасы (4 немесе 6 цикл): Бевацизумаб, паклитаксел, содан кейін карбоплатин әр	Ауру үдегенге немесе емдеуге көнбейтін уыттылықтың дамуына дейін. Атипті жауаптар (яғни, ісік көлемінің кейіннен азаюымен аурудың бастапқы үдеуі) ауру үдегеннен кейін Тецентрик препаратымен үздіксіз емдеу кезінде байқалды. Ауру үдеген кезде емдеуші дәрігердің қалауы бойынша емдеу жалғастырылуы мүмкін.

	3 апта сайын енгізіледі. Демеуші режим (химиотерапиясыз): әр 3 апта сайын бевацизумаб.	
Наб-паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО емінің бірінші желісі	Индукция фазасы және демеуші режим: • Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг Тецентрик препаратын, егер ол сол күні енгізілсе, бірінші енгізу керек. Біріктіріп қолданылатын препараттар үшін индукция фазасы (4 немесе 6 цикл): Наб-паклитаксел және карбоплатин 1-ші Күні тағайындалады; наб-паклитакселді қосымша әр 3 апталық циклдың 8-ші Күні және 15-ші Күні енгізеді.	Ауру үдегенге немесе емдеуге көнбейтін уыттылықтың дамуына дейін. Атипті жауаптар (яғни, ісік көлемінің кейіннен азаюымен аурудың бастапқы үдеуі) ауру үдегеннен кейін Тецентрик препаратымен үздіксіз емдеу кезінде байқалды. Ауру үдеген кезде емдеуші дәрігердің қалауы бойынша емдеу жалғастырылуы мүмкін.
Карбоплатинмен және этопозидпен біріктірілімде тӨҰЖО емдеудің бірінші желісі	Индукция фазасы және демеуші режим: • Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг Тецентрик препаратын, егер ол сол күні енгізілсе, бірінші енгізу керек. Біріктіріп қолданылатын препараттар үшін индукция фазасы (4 цикл): Карбоплатин, содан кейін этопозид 1-ші Күні тағайындалады; сондай-ақ этопозид әр 3 апталық циклдың 2-ші Күні және 3-ші Күні қосымша енгізіледі. Демеуші режим: химиотерапиясыз Тецентрик препараты әр 2, 3 немесе 4 апта сайын	Ауру үдегенге немесе емдеуге көнбейтін уыттылықтың дамуына дейін. Атипті жауаптар (яғни, ісік көлемінің кейіннен азаюымен аурудың бастапқы үдеуі) ауру үдегеннен кейін Тецентрик препаратымен үздіксіз емдеу кезінде байқалды. Ауру үдеген кезде емдеуші дәрігердің қалауы бойынша емдеу жалғастырылуы мүмкін.
Наб-паклитакселмен	• Әр 2 апта сайын 840 мг,	Ауру үдегенге немесе

біріктірілімде операция жасауға болмайтын жергілікті-таралған немесе метастаздық СБҮНО емдеудің бірінші желісі	немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг Тецентрик препаратын сол күні наб-паклитакселге дейін енгізу керек. Наб-паклитакселді әрбір 28 күндік циклдың 1-ші Күні, 8-ші Күні және 15-ші Күні 100 мг/м² дозада енгізу керек.	емдеуге көнбейтін уыттылықтың дамуына дейін.
Бевацизумабпен біріктірілімде таралған немесе операция жасауға болмайтын ГЦК	• Әр 2 апта сайын 840 мг, немесе • Әр 3 апта сайын 1200 мг, немесе • Әр 4 апта сайын 1680 мг Тецентрик препаратын сол күні бевацизумабқа дейін енгізу керек. Бевацизумаб кг дене салмағына 15 мг дозада әр 3 апта сайын енгізіледі.	Клиникалық әсері жоғалған немесе емдеуге көнбейтін уыттылық дамыған сәтке дейін

Дозаларды кідірту немесе өткізіп алу

Тецентрик препаратының дозасын жоспарлы енгізуді өткізіп алған жағдайда, препаратты қысқа мерзім ішінде енгізу қажет. Дозаларды енгізу арасындағы тиісті аралықты ұстап тұру мақсатымен, препаратты енгізу кестесін түзету керек.

Емдеу кезінде дозаны түзету

Тецентрик препаратының дозасын төмендету ұсынылмайды.

Жоспарлы енгізудің кідіруі немесе емдеуді тоқтату (сондай-ақ 4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз)

2-кесте. Тецентрик препаратын дозалау режимін түзету бойынша ұсынымдар

Иммунитетке байланысты жағымсыз реакция	Ауырлық дәрежесі	Емді түзету
Пневмонит	2-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	3 немесе 4-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек

ГЦК жоқ пациенттердегі гепатит	2-дәреже: (АЛТ немесе АСТ белсенділігі $>3-5 \times \text{ҚЖШ}$ [қалыптың жоғарғы шегі]) <i>немесе</i> билирубин концентрациясы $>1.5-3 \times \text{ҚЖШ}$)	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	3 немесе 4-дәреже: (АЛТ немесе АСТ белсенділігі $>5 \times \text{ҚЖШ}$) <i>немесе</i> билирубин концентрациясы $>3 \times \text{ҚЖШ}$)	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек.
ГЦК бар пациенттердегі гепатит	Егер бастапқы деңгейде АСТ/АЛТ белсенділігі қалып шегінде болса және $>3 \times \text{ҚЖШ}$-ден $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$ дейін жоғарыласа <i>немесе</i> Егер АСТ/АЛТ белсенділігі бастапқы деңгейде $> 1 \times \text{ҚЖШ}$-ден $\leq 3 \times \text{ҚЖШ}$ дейін және $>5 \times \text{ҚЖШ}$-ден $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$ дейін жоғарыласа <i>немесе</i> Егер АСТ/АЛТ белсенділігі бастапқы деңгейде $> 3 \times \text{ҚЖШ}$-ден $\leq 5 \times \text{ҚЖШ}$ дейін және $>8 \times \text{ҚЖШ}$-ден $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$-ға дейін жоғарыласа	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	Егер АСТ/АЛТ белсенділігі $>10 \times \text{ҚЖШ}$ дейін жоғарыласа <i>немесе</i> жалпы билирубин концентрациясы $>3 \times \text{ҚЖШ}$ дейін жоғарыласа	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек

Колит	2 немесе 3-дәрежелі диарея (нәжіс бастапқы деңгейден тәулігіне ≥ 4 рет) <i>немесе</i> симптоматикалық колит	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	4 дәрежелі диарея немесе колит (өмірге қауіп төндіретін жағдай; жедел араласым көрсетілген)	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Гипотиреоз немесе гипертиреоз	Симптоматикалық	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек <u><i>Гипотиреоз:</i></u> Емдеуді алмастыру емі және ТТГ деңгейлерін төмендету арқылы симптомдарды бақылауға алған жағдайда қайта бастауға болады <u><i>Гипертиреоз:</i></u> Антитиреоидтық дәрілермен емдеу және қалқанша бездің функцияларын жақсарту арқылы симптомдарды бақылауға алған жағдайда емдеуді қайта бастауға болады
Бүйрекүсті безі жеткіліксіздігі	Симптоматикалық	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін пациенттің жай-күйі орын басу емін қабылдау кезінде тұрақты болған жағдайда қайта жаңғыртылуы мүмкін.
Гипофизит	2 немесе 3-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек

		Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін пациенттің жай-күйі орын басу емін қабылдау кезінде тұрақты болған жағдайда қайта жаңғыртылуы мүмкін
	4-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
1 типті қант диабеті	3 немесе 4-дәрежедегі гипергликемия (ашқарынға глюкоза деңгейі >250 мг/дл немесе 13.9 ммоль/л)	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Инсулиннің орын басу емі аясында метаболизмді бақылауға қол жеткізілген кезде емдеу қайта басталуы мүмкін.
Бөртпе/Терінің ауыр жағымсыз реакциялары	3-дәреже немесе Стивенс-Джонсон синдромының немесе уытты эпидермалық некролиздің ¹ дамуына күдіктенгенде	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек. Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	4-дәреже немесе расталған Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермалық некролиз ¹	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Миастения синдромы/қатерлі миастения, Гийен-Барре синдромы, менингоэнцефалит және бет жүйкесінің парезі	1 немесе 2-дәрежедегі бет жүйкесінің парезі	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Құбылыс толық басылғаннан кейін емдеуді қайта бастауға болады. Құбылыс толық басылмаған жағдайда Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек. Тецентрик препаратымен

	Миастения синдромының/қатерлі миастенияның, Гийен-Барре синдромының және менингоэнцефалиттің барлық дәрежелері немесе 3 немесе 4- дәрежелі бет жүйкесінің парезі	емдеуді толық тоқтату керек
Миелит	2, 3 немесе 4-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Панкреатит	Қан сарысуындағы амилаза немесе липаза белсенділігінің 3 немесе 4 дәрежеге дейін жоғарылауы ($>2 \times \text{ҚЖШ}$) немесе 2 немесе 3-дәрежедегі панкреатит	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек Емдеу қан сарысуындағы амилаза немесе липаза белсенділігін 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін төмендеткеннен кейін, немесе панкреатит симптомдары басылғаннан кейін, сондай-ақ кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	4 немесе кез келген дәрежедегі қайталанатын панкреатит.	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Миокардит	2-дәреже немесе одан жоғары	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Нефрит	2-дәреже: (креатинин концентрациясы бастапқы деңгейден $>1.5-3.0$ есе асады немесе $>1.5-3.0 \times \text{ҚЖШ}$)	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек. Емдеу 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін қайта жаңғыртылуы мүмкін
	3 немесе 4-дәрежес (креатинин концентрациясы бастапқы деңгейден >3.0 есе асады немесе $>3.0 \times \text{ҚЖШ}$)	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек

Миозит	2 немесе 3-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек
	Қайталанатын миозиттің 4-дәрежесі немесе 3-дәрежесі	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Перикардальді бұзылулар	1-дәрежелі перикардит	Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтата тұру керек ²
	2-дәреже және одан жоғары	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Гемофагоциттік лимфогистиоцитоз	Гемофагоциттік лимфогистиоцитозға күдіктену ¹	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек
Басқа иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар	2 немесе 3-дәреже	Жағымсыз реакциялар 12 апта ішінде 0 немесе 1 дәрежеге дейін түскенге және кортикостероидтардың (преднизонның немесе баламалы препараттың) дозасын тәулігіне ≤10 мг дейін төмендеткенге дейін емді тоқтата тұру керек.
	4-дәреже немесе қайталанатын жағымсыз реакцияның 3-дәрежесі	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек (гормональді орын басу емінің көмегімен бақыланатын эндокринопатияларды қоспағанда).
Басқа жағымсыз реакциялар	Айқындық дәрежесі	Емді түзету
Инфузиялық реакциялар	1 немесе 2-дәреже	Инфузия жылдамдығын төмендету немесе инфузияны тоқтата тұру. Құбылыс басылғаннан кейін инфузияны қайта бастауға болады.
	3 немесе 4-дәреже	Тецентрик препаратымен емдеуді толық тоқтату керек.

Ескертпе: Уыттылық критерийлері Ұлттық Обыр Институтының жағымсыз құбылыстарға арналған терминологиясы, 4.0 нұсқасының жалпы критерийлеріне сәйкес көрсетілген.

¹ ауырлық дәрежесіне қарамастан

² Этиологиясын анықтау үшін егжей-тегжейлі кардиологиялық бағалау жүргізу және тиісті түрде бақылау керек

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балалар мен 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде Тецентрик препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Қазіргі кезде қолда бар деректер 4.8, 5.1 және 5.2 бөлімдерінде келтірілген, алайда, дозалануы жөніне ұсынымдар беру мүмкін емес.

Егде жастағы пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде ≥65 жастағы пациенттерде

Тецентрик препаратының дозасын түзету талап етілмейді (4.8 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

Азиялық популяциядағы пациенттер

Имприв150 зерттеуінде азиялық популяциядағы пациенттерде байқалған гематологиялық уыттылықтың жоғарылауына байланысты паклитакселдің бастапқы дозасын әрбір үш апта сайын 175 мг/м^2 деңгейінде белгілеу ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде жеңіл немесе орташа ауырлық дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді (5.2 бөлімін қараңыз). Ауыр дәрежедегі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде препаратты қолдану туралы деректер аса шектеулі, осы популяцияда препаратты қолдану туралы қорытынды жасау мүмкін емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде жеңіл немесе орташа ауырлық дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді. Ауыр дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Тецентрик препаратын қолдану зерттелмеген (5.2 бөлімін қараңыз).

Шығыс Біріккен Онкология тобының (ECOG) шкаласы бойынша пациенттің жалпы жағдайының көрсеткіші ≥ 2

ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күйінің көрсеткіші ≥ 2 болатын пациенттер ӨҰЖЕО, СБҰНО, тӨҰЖО емін, УО және ГЦК емінің екінші желісін зерттеу жөніндегі клиникалық зерттеулерден шығарылды (4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Тецентрик препараты вена ішіне енгізуге арналған. Препаратты сорғалатып немесе бюлесті енгізуге болмайды.

Тецентрик препаратының бірінші дозасын 60 минут ішінде енгізу қажет. Егер бірінші инфузия жағымды болса, барлық кейінгі инфузияларды 30 минут ішінде жүргізуге болады. Енгізер алдында сұйылту және препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулықты 6.6 бөлімінен қараңыз.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қолданылуын қадағалауды жақсарту мақсатында, пациенттің медициналық құжаттамасында енгізілген препараттың саудалық атауы мен серия нөмірін нақты көрсету керек.

Иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар

Атезолизумабпен емдеу кезінде байқалған иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялардың көпшілігі атезолизумабпен емдеуді тоқтатқан және кортикостероидтарды және/немесе демеуші ем дәрілерін тағайындаған кезде қайтымды болды.

Организмнің бірден астам жүйесіне әсерін тигізетін иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар байқалды.

Атезолизумаб қабылдаудан туындаған иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар атезолизумабтың соңғы дозасын енгізгеннен кейін дамуы мүмкін.

Этиологияны растау немесе басқа себептерді жоққа шығару үшін мұқият бағалау жүргізу керек. Жағымсыз реакциялардың ауырлығына қарай атезолизумаб қабылдауды тоқтатып, кортикостероидтарды енгізуді бастау керек. Жағымсыз реакцияларды ≤ 1 дәрежеге дейін бәсеңдеткен кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай ішінде төмендету керек. Клиникалық зерттеулердің шектеулі деректері негізінде жүйелі кортикостероидтардың

көмегімен иммунитетке байланысты жағымсыз реакцияларды бақылау болмаған кезде басқа жүйелі иммуносупрессанттарды қолдану мүмкіндігін қарастыруға болады.

Гормональді орын басу емінің көмегімен бақыланатын эндокринопатияларды қоспағанда, атезолизумабпен емдеуді 3-дәрежедегі кез келген иммунитетке байланысты жағымсыз реакция және 4-ші дәрежедегі кез келген иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар қайта дамыған кезде толық тоқтату керек (4.2 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Иммунитетке байланысты пневмонит

Атезолизумабты қолданатын клиникалық зерттеулерде пневмониттің, оның ішінде өліммен аяқталатын даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді пневмонит белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау және басқа себептерді болдырмау қажет.

Ауырлығы 2-дәрежелі пневмонит дамыған жағдайда препаратпен емдеуді тоқтата тұрып, тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада преднизон немесе баламалы препарат тағайындаған жөн. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 3 немесе 4-дәрежелі пневмонит дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты гепатит

Атезолизумаб қолданылған клиникалық зерттеулерде гепатиттің даму жағдайлары тіркелген, олардың кейбіреулері өліммен аяқталған жағдайларға әкеліп соққан (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді гепатиттің белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау қажет.

Аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігін және билирубин концентрациясын атезолизумабпен емдеу басталғанға дейін, емдеу кезінде мезгіл-мезгіл және клиникалық бағалау нәтижелері бойынша көрсетілімдер болған кезде бақылау керек.

ГЦК жоқ пациенттерде 2-дәрежедегі гепатит (АЛТ немесе АСТ белсенділігі $>3-5 \times \text{ҚЖШ}$ немесе билирубин концентрациясы $>1.5-3 \times \text{ҚЖШ}$) дамыған және симптомдары 5-7 күннен артық сақталған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, преднизонды немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препаратты тағайындаған жөн. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек.

Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 3 немесе 4-дәрежедегі гепатиттің (АЛТ немесе АСТ белсенділігі $>5 \times \text{ҚЖШ}$ немесе билирубин концентрациясы $>3 \times \text{ҚЖШ}$) дамуы кезінде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

ГЦК бар пациенттерде АЛТ немесе АСТ белсенділігі бастапқы деңгейдегі қалыпты мәндерден $>3 \times \text{ҚЖШ}$ -ден $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$ -ға дейін жоғарылағанда, немесе бастапқы деңгейдегі $>1 \text{ ҚЖШ}$ -дан $\leq 3 \times \text{ҚЖШ}$ дейін мәндерімен салыстырғанда >5 -тен $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$ -ға дейін жоғарылағанда, немесе бастапқы деңгейдегі $\leq 3 \times \text{ҚЖШ}$ - $\leq 5 \times \text{ҚЖШ}$ дейін мәндерімен салыстырғанда >8 -ден $\leq 10 \times \text{ҚЖШ}$ дейін жоғарылағанда және симптомдары 5-7 күннен артық сақталған кезінде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, преднизонды немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препаратты тағайындаған жөн. Құбылыстардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек.

Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін жаңартылуы мүмкін. АЛТ немесе

АСТ белсенділігі $>10 \times \text{ҚЖШ}$ -ға дейін немесе жалпы билирубин концентрациясы $>3 \times \text{ҚЖШ}$ -ға дейін жоғарылаған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты колит

Атезолизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерде диарея немесе колит даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді колит белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау қажет.

2 немесе 3 дәрежедегі диарея (нәжіс бастапқы деңгейден тәулігіне ≥ 4 рет) немесе колит (симптоматикалық) дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтату керек. > 5 күн бойы 2-дәрежедегі диарея немесе колит симптомдары персистирленген немесе қайталанған кезде преднизон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препарат тағайындау керек. Диарея немесе 3-дәрежедегі колит дамуы кезінде кортикостероидтарды вена ішіне тағайындау керек (метилпреднизолон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозадағы баламалы препарат). Симптомдарды жеңілдету кезінде преднизонды немесе баламалы препаратты тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада қабылдауды бастау керек. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін жаңартылуы мүмкін. Диарея немесе 4-дәрежедегі колит дамыған кезде (өмірге қауіп төндіретін жағдай; шұғыл араласым көрсетілген) атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Колитпен байланысты асқазан-ішек жолы тесілуінің ықтимал асқынуына көңіл бөлу керек.

Иммунитетке байланысты эндокринопатиялар

Атезолизумабты қолданатын клиникалық зерттеулерде диабеттік кетоацидозды қоса алғанда, гипотиреоздың, гипертиреоздың, бүйрекүсті безі жеткіліксіздігінің, гипофизиттің және 1 типті қант диабетінің даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз).

Пациенттерді эндокринопатияның клиникалық белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылау қажет. Қалқанша безінің функциясын атезолизумабпен емдеу басталғанға дейін және емдеу барысында мезгіл-мезгіл бақылап отыру керек. Бастапқы деңгейде қалқанша безінің функционалдық көрсеткіштерінің ауытқулары бар пациенттерде тиісті ем жүргізу туралы мәселені қарастыру керек.

Қалқанша безінің функционалдық көрсеткіштерінің симптомсыз ауытқулары бар пациенттер атезолизумабпен ем қабылдай алады. Симптоматикалық гипотиреоз кезінде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, қажет болған жағдайда гормональді орын басу емін тағайындау керек. Оқшауланған гипотиреозды емдеу кортикостероидтар қолданылмаған орын басу емінің көмегімен жүргізілуі мүмкін. Симптоматикалық гипертиреоздың дамуы кезінде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұру және қажет болған жағдайда, антитиреоидтық ем тағайындау керек. Атезолизумабпен емдеу симптомдар тоқтағаннан және қалқанша безінің функциясы тұрақтанғаннан кейін қайта басталуы мүмкін.

Симптоматикалық бүйрекүсті безінің жеткіліксіздігі дамыған кезде препаратпен емдеуді тоқтата тұру және вена ішіне кортикостероидтарды тағайындау керек (метилпреднизолон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозадағы баламалы препарат). Симптомдары жеңілдеген кезде преднизолды немесе баламалы препаратты тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада қабылдауға көшу керек. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен кейін және тәулігіне кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасы ≤ 10 мг дейін төмендегеннен кейін, сондай-ақ пациенттің жай-күйі орын басу емін (көрсетілімдер бойынша) жүргізу кезінде тұрақты болған жағдайда жаңартылуы мүмкін.

2 немесе 3-дәрежедегі гипофизиттің дамуы кезінде атезолизумабпен емдеуді тоқтата

тұрып, вена ішіне кортикостероидтарды (метилпреднизолон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозадағы баламалы препарат) және қажет болған гормональді орын басу емін тағайындау керек. Симптомдары жеңілдеген кезде преднизонды немесе баламалы препаратты тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада қабылдауға көшу керек. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын ≥ 1 ай бойы біртіндеп төмендету керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен кейін және тәулігіне кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасы ≤ 10 мг дейін төмендегеннен кейін, сондай-ақ пациенттің жай-күйі орын басу емін (көрсетілімдер бойынша) жүргізу кезінде тұрақты болған жағдайда жаңартылуы мүмкін. 4-дәрежелі гипофизит дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

1 типті қант диабеті дамыған кезде инсулинмен емдеуді тағайындау керек. ≥ 3 дәрежедегі гипергликемия (ашқарынға глюкоза деңгейі >250 мг/дл немесе 13.9 ммоль/л) дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтату керек. Инсулиннің орын басу емі аясында метаболизмді бақылауға қол жеткізілген кезде атезолизумабпен емдеу қайта басталуы мүмкін.

Иммунитетке байланысты менингоэнцефалит

Атезолизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерде менингоэнцефалиттің даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді менингит немесе энцефалиттің белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау қажет.

Менингит немесе кез келген дәрежедегі энцефалит дамыған жағдайда атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Кортикостероидтарды вена ішіне тағайындау керек (метилпреднизолон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препарат). Симптомдарды жеңілдету кезінде преднизонды немесе баламалы препаратты тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада қабылдауға көшу керек.

Иммунитетке байланысты нейропатиялар

Атезолизумаб қабылдаған пациенттерде өмірге қауіп төндіретін сипатта болуы мүмкін миастения синдромының/қатерлі миастения немесе Гийен-Барре синдромының даму жағдайлары тіркелген. Пациенттерді моторлық және сенсорлық нейропатия симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау қажет. Атезолизумабпен жүргізілген клиникалық зерттеулерде миелит жағдайлары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттер миелиттің дамуын көрсететін белгілер мен симптомдарды анықтау үшін бақылауда болуы керек.

Миастения синдромы/қатерлі миастения немесе кез келген ауырлық дәрежесіндегі Гийен-Барре синдромы дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Жүйелі кортикостероидтарды (преднизонды немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препаратты) тағайындау мүмкіндігін қарастыру қажет.

Бет жүйкесінің 1 немесе 2 дәрежелі парезі дамыған жағдайда атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, жүйелі кортикостероидтарды (преднизонды немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препаратты) тағайындау қажеттілігін қарастыру керек. Емдеуді тек құбылыс толығымен жойылған жағдайда ғана жалғастыруға болады. Егер ауырлығы 3 немесе 4 дәрежелі бет жүйкесінің парезі немесе кез келген басқа нейропатия дамып, атезолизумабпен емдеуді тоқтатқаннан кейін жойылмаса, атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

2, 3 немесе 4 дәрежелі миелит дамыған жағдайда атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты панкреатит

Атезолизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерде панкреатиттің даму жағдайлары, оның ішінде қан сарысуындағы амилаза және липаза белсенділігінің жоғарылауы тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді жедел панкреатитті білдіретін белгілер мен симптомдардың дамуы тұрғысынан мұқият бақылау қажет.

Қан сарысуындағы амилаза немесе липаза белсенділігінің ≥ 3 дәрежеде ($>2 \times \text{ҚЖШ}$)

жоғарылауы немесе панкреатиттің 2 немесе 3-дәрежеде дамуы кезінде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, вена ішіне кортикостероидтарды (метилпреднизолон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозадағы баламалы препарат) тағайындау керек. Симптомдары жеңілдеген кезде преднизонды немесе баламалы препаратты тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада қабылдауға көшу керек. Атезолизумабпен емдеу қан сарысуындағы амилаза мен липаза белсенділігін 12 апта ішінде ≤ 1 ауырлық дәрежесіне дейін төмендеткеннен немесе панкреатит симптомдары басылған соң және кортикостероидтардың (преднизонның немесе баламалы препараттың) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендеткеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 4-дәрежедегі панкреатит немесе кез келген дәрежедегі қайталанатын панкреатит дамыған жағдайда атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты миокардит

Атезолизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерде миокардиттің даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді миокардиттің белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылау қажет. Миокардит миоциттің клиникалық манифестациясы болуы да мүмкін, оған қатысты тиісті шараларды қабылдау керек.

Тиісті шараларды ерте бастауды қамтамасыз ету үшін кардиальді немесе кардиопульмональді симптомдары бар пациенттерді миокардиттің даму ықтималдығына қатысты тексеру керек.

Миокардиттің дамығанына күдік туған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұру және жүйелі кортикостероидтарды (преднизон немесе тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада баламалы препарат) енгізуді дереу бастау, өзекті клиникалық хаттамаларға сәйкес диагностикалық тексерумен кардиологтың кеңес беруін қамтамасыз ету керек. ≥ 2 дәрежедегі миокардит диагнозы расталған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Иммунитетке байланысты нефрит

Атезолизумаб қолданылатын клиникалық зерттеулерде нефриттің даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді бүйрек функциясының өзгеруіне қатысты бақылау қажет.

2 дәрежедегі нефрит дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұру және жүйелі кортикостероидтарды (преднизон немесе баламалы препарат) тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада тағайындау керек.

Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг дейін төмендегеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 3 немесе 4 дәрежелі нефрит дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты миозит

Атезолизумабты қолданатын клиникалық зерттеулерде миозиттің, оның ішінде өліммен аяқталатын даму жағдайлары тіркелген (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді миозиттің белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылау қажет.

Пациентте миозит белгілері мен симптомдары пайда болса, дереу мұқият мониторинг жүргізу және пациентті тексеру мен ем тағайындау үшін маманға жіберу керек. 2 немесе 3-дәрежедегі миозит дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұру және кортикостероидтарды (преднизон немесе баламалы препарат) тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада тағайындау керек. Симптомдардың ауырлығы ≤ 1 дәрежеге дейін басылған кезде кортикостероидтардың дозасын клиникалық көрсетілімдерге сәйкес төмендету керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне пероральді ≤ 10 мг-ға дейін төмендегеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 4 немесе 3 дәрежедегі қайталанатын миозит дамыған кезде немесе 12 апта ішінде тәулігіне ≤ 10 мг-ға дейін кортикостероидтардың (преднизонның немесе баламалы препараттың) дозасын төмендету мүмкін болмағанда атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Иммунитетке байланысты терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Атезолизумаб қабылдаған пациенттерде Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермалық некролизді қоса алғанда, иммунитетпен байланысты терінің ауыр жағымсыз реакциялары (ТАЖР) дамуы туралы хабарланды. Пациенттерді күдік тудырған терінің ауыр реакцияларының дамуына қатысты бақылау қажет, басқа себептерді жоққа шығару керек. ТАЖР дамуына күдік туындаған болса, пациенттерді одан әрі диагностикалау мен емдеу үшін білікті маманға жіберу керек.

Жағымсыз реакциялардың ауырлығына байланысты, 3-дәрежедегі тері реакциялары дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада жүйелі кортикостероидтарды (преднизон немесе баламалы препарат) тағайындау керек. Атезолизумабпен емдеу құбылыстың ауырлығы 12 апта ішінде ≤ 1 дәрежеге дейін төмендегеннен және кортикостероидтардың (преднизон немесе баламалы препарат) дозасын тәулігіне ≤ 10 мг-ға дейін төмендегеннен кейін жаңартылуы мүмкін. 4-дәрежедегі тері реакциялары дамыған кезінде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтатып, кортикостероидтарды тағайындау керек.

Стивенс-Джонсон синдромының немесе уытты эпидермалық некролиздің дамуына күдік туындаған пациенттерде атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұру керек. Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермалық некролиз расталған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек.

Анамнезінде басқа иммуностимуляциялаушы ісікке қарсы препараттармен емдеуге терінің ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін жағымсыз реакциялары бар пациентке атезолизумаб тағайындау мәселесін қарастыру кезінде сақтық таныту қажет.

Иммунитетке байланысты перикардальді бұзылулар

Атезолизумабты қолданған кезде перикардитті, перикардальді жалқықты және перикард қуысындағы тампонаданы қоса, кейбіреулері өліммен аяқталатын перикардальді бұзылулардың дамыған жағдайлары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерді перикардальді бұзылулардың клиникалық белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылау керек.

Егер 1-дәрежелі перикардитке күдік болса, атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, тез арада өзекті клиникалық хаттамаларға сәйкес диагностикалық тексерумен кардиологтың кеңес беруін қамтамасыз ету керек. Егер ≥ 2 дәрежелі перикардиттің дамуына күдік болса, атезолизумабпен емдеуді тоқтата тұрып, жүйелі кортикостероидтарды (тәулігіне кг дене салмағына 1-2 мг дозада преднизон немесе баламалы препарат) енгізуді дереу бастау, өзекті клиникалық хаттамаларға сәйкес диагностикалық тексерумен кардиологтың кеңес беруін қамтамасыз ету керек. Егер ≥ 2 дәрежелі перикардальді бұзылыс диагнозы расталса, атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Гемофагоциттік лимфогистиоцитоз

Атезолизумабты қабылдаған пациенттерде гемофагоциттік лимфогистиоцитоз, оның ішінде өліммен аяқталған жағдайлары дамығаны туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Гемофагоциттік лимфогистиоцитоздың диагнозын цитокиндердің босап шығу синдромының көрінісі типтік емес немесе ұзаққа созылған жағдайларда қарастырған жөн. Пациенттерді гемофагоциттік лимфогистиоцитоздың клиникалық белгілері мен симптомдарына қатысты бақылауға алу керек. Егер гемофагоциттік лимфогистиоцитозға күдік болса, атезолизумабты тоқтату керек және пациенттерді одан әрі диагностикалау және емдеу үшін бейіндік маманға жіберу қажет.

Иммунитетке байланысты басқа да жағымсыз реакциялар

Атезолизумабтың әсер ету механизмін ескере отырып, инфекциялық емес циститті қоса алғанда, басқа да ықтимал иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялар дамуы мүмкін. Басқа себептерді жоққа шығару үшін барлық күдік туындатқан иммунитетке байланысты жағымсыз реакцияларды бағалау қажет. Пациенттерді иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялардың белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылау және реакцияның ауырлығына байланысты көрсетілімдер болған кезде емдеуді түзету және

кортикостероидтарды тағайындау қажеттілігін қарастыру қажет (4.2 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Инфузиялық реакциялар

Атезолизумабпен емдеу кезінде инфузиялық реакциялар байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерде 1 немесе 2-дәрежедегі инфузиялық реакциялар дамыған кезде инфузия жылдамдығын төмендету немесе инфузияны тоқтату керек. Пациенттерде 3 немесе 4-дәрежедегі инфузиялық реакциялар дамыған кезде атезолизумабпен емдеуді толығымен тоқтату керек. Пациенттерде 1 немесе 2 дәрежедегі инфузиялық реакциялар дамыған кезде мұқият бақылау жағдайында атезолизумаб енгізуді жалғастыруға болады; антипиретиктермен және антигистаминдік препараттармен премедикация тағайындау қажеттілігін қарастырған жөн.

Негізгі ауруға байланысты сақтық шаралары

Өкпенің метастаздық жалпақ жасушалы емес ұсақ жасушалы емес обыры кезінде бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде атезолизумабты қолдану

Емдеуді бастар алдында төрт препараттан: атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел мен карбоплатиннен тұратын сызбаны тағайындаған кезде біріктірілген қауіп ықтималдығын ескеру керек (4.8 бөлімін қараңыз).

Сүт безінің метастаздық үйітік негативтік обыры кезінде атезолизумабты наб-паклитакселмен біріктірілімде қолдану

Атезолизумабпен және наб-паклитакселмен емдеу кезінде дамыған нейтропения және шеткері нейропатиялар наб-паклитакселмен емдеуді тоқтатқан кезде қайтымды болуы мүмкін. Емдеуші дәрігерлер наб-паклитаксел дәрілік препаратының жалпы сипаттамасында (ДПЖС) келтірілген ерекше сақтық шараларын және қолдануға болмайтын жағдайлар туралы ақпаратты ескергені жөн.

Цисплатинмен емдеу мүмкін болмаған кезде, бұрын емделмеген пациенттерде уротелиальді обыр кезінде аталлизумабты қолдану

IMvigor210 зерттеуіндегі 1-ші когорта популяциясындағы аурудың бастапқы және болжамды сипаттамалары цисплатинмен емдеу мүмкін емес деп саналатын, бірақ карбоплатин негізіндегі біріктірілген химиотерапия критерийлеріне сәйкес келетін пациенттердегі сипаттамалармен салыстырымды болды. Кез келген химиотерапияны жүргізу критерийлеріне сай келмейтін пациенттердің қосалқы тобы бойынша деректер шектеулі; сондықтан атезолизумабты осындай пациенттерге жеке негізде ықтимал қауіптер мен пайданың арақатынасын мұқият саралағаннан кейін сақтықпен тағайындау керек.

Атезолизумабты бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде қолдану

Кеуде қуысының ірі қантамырларында айқын ісік инфильтрациясымен немесе өкпе тінінде рентгенологиялық зерттеумен расталған айқын қуыстарымен ӨҰЖЕО бар пациенттер бевацизумабпен емдеу кезіндегі белгілі қауіп факторы болып табылатын өкпеден қан кетудің өліммен аяқталған бірнеше жағдайынан соң базалық клиникалық IMpower150 зерттеуінен шығарып тасталды.

Деректер болмаған жағдайда, атезолизумабты аталған санаттардағы пациенттерге пайдасы мен қауіптерінің арақатынасын жекелей мұқият бағалаудан кейін, сақтықпен тағайындау керек.

Ісіктің EGFR геномдық мутациясымен ӨҰЖЕО бар, эрлотиниб+бевацизумаб препараттарымен емдегенде ауруы үдеген пациенттерде атезолизумабты бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде қолдану

EGFR геномдық ісік мутациясы бар, IMpower150 зерттеуінде эрлотиниб+бевацизумаб емі кезінде ауруы үдеген пациенттерде бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілген атезолизумабтың тиімділігі жөніндегі деректер жоқ.

Атезолизумабты гепатоцеллюлярлы карцинома кезінде бевацизумабпен біріктірілімде

қолдану

Бевацизумабпен біріктірілімде атезолизумабпен ем қабылдаған ГЦК және Чайлд-Пью шкаласы бойынша В дәрежелі бауыр ауруы бар пациенттер туралы деректер өте шектеулі; қазіргі уақытта Чайлд-Пью шкаласы бойынша С дәрежелі бауыр ауруына шалдыққан ГЦК бар пациенттер туралы деректер жоқ.

Бевацизумабты қабылдап жүрген пациенттерде қан кетудің даму қаупі жоғары; атезолизумабты бевацизумабпен біріктіріп қабылдап жүрген ГЦК бар пациенттерде асқазан-ішектен ауыр қан кету дамығаны, соның ішінде өлімге ұшыратқан жағдайлары тіркелді. ГЦК бар пациенттерде бевацизумабпен біріктірілген атезолизумабпен емдеуді бастағанға дейін өңештің варикозды кеңейген веналарынан қан кетуге скрининг жүргізу және кейіннен тиісті ем тағайындау керек.

Біріктірілген ем қабылдайтын пациенттерде 3 немесе 4-дәрежедегі қан кетулер дамыған кезде бевацизумаб қолдануды толық тоқтату керек. Толық ақпарат алу үшін бевацизумабтың жалпы сипаттамасын қараңыз.

Бевацизумабпен біріктірілімде атезолизумабпен емдеу кезінде қант диабеті дамуы мүмкін. Бевацизумабпен біріктірілімде атезолизумабпен емдеу кезінде емдеу басталғанға дейін және клиникалық көрсеткіштер бойынша мезгіл-мезгіл қандағы глюкоза деңгейін бақылау керек.

Өкпенің метастаздық ұсақ жасушалы емес обырын емдеудің бірінші желісінде атезолизумабты монорежимде қолдану

ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде емнің бірінші желісінде монорежимде атезолизумабпен емдеуді бастамас бұрын кешеуілдеген әсерді ескерген жөн. Атезолизумабты рандомизациядан кейін 2.5 ай ішінде қолданған кезде өліммен аяқталған жағдайлардың анағұрлым жоғары саны байқалып, химиотерапиямен салыстырғанда кейіннен ұзақ мерзімді өміршендіктің жақсаруы болды. Ерте өлім-жітіммен астасқан спецификалық факторларды идентификациялау мүмкін болмады (5.1 бөлімін қараңыз).

Клиникалық зерттеулерден шығарылған пациенттер

Клиникалық зерттеулерден келесі аурулары бар: анамнездегі аутоиммундық ауру, анамнездегі пневмонит, мидағы белсенді метастаздар, АИТВ-инфекция, В гепатиті немесе С гепатиті (ГЦК жоқ пациенттер), елеулі жүрек-қантамыр ауруы және қан түзу жүйесі мен нысана-ағзалардың функциялары бұзылған пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Клиникалық зерттеулерден зерттеуге қосылғанға дейін 28 күн ішінде тірі, аттенуирленген вакцина алған; зерттеуге қосылғанға дейін 4 апта бойы жүйелі иммуностимуляциялаушы препараттар немесе 2 апта бойы жүйелі иммуносупрессивті дәрілік заттар; зерттеуге қосылғанға дейін 2 апта ішінде пероральді немесе вена ішіне емдік концентрацияда антибиотиктер алған пациенттер шығарылды.

Пациентке арналған жаднама

Тецентрик препаратымен емге байланысты қауіптерді пациентпен талқылау керек. Пациентке нұсқау беру және жадынама беру қажет, оны әрдайым өзімен бірге алып жүруі тиіс.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Атезолизумабтың басқа дәрілік заттармен фармакокинетикалық өзара әрекеттесуіне жекелеген зерттеулер жүргізілген жоқ. Атезолизумаб катаболизмге ұшырайтындықтан, метаболизмдік дәрілік өзара әрекеттесу күтілмейді.

Атезолизумабты қолдануды бастар алдында жүйелі кортикостероидтарды немесе иммуносупрессанттарды олардың атезолизумабтың фармакодинамикалық белсенділігі мен тиімділігіне ықтимал әсеріне байланысты пайдаланудан аулақ болу керек. Дегенмен, атезолизумабпен емдеуді бастағаннан кейін жүйелі кортикостероидтар немесе басқа иммуносупрессанттар иммунитетке байланысты жағымсыз реакцияларды емдеу үшін пайдаланылуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу әлеуеті бар әйелдер

Бала туу әлеуеті бар әйелдер атезолизумабпен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін кемінде 5 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы керек.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде атезолизумабтың қолданылуы туралы деректер жоқ. Атезолизумабтың онтогенетикалық және ұрпақ өрбітуге уыттылығына зерттеулер жүргізілген жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер тышқандардың буаздық модельдерінде PD-L1/PD-1 жолын тежеу дамып келе жатқан шарананың иммунитетке байланысты ажырауына және оның өліміне әкеліп соғуы мүмкін екенін көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Бұл нәтижелер әсер етуші заттың әсер ету механизміне негізделген ықтимал қауіпті көрсетеді, бұл жүктілік кезінде атезолизумабты енгізу шаранаға зиян келтіруі мүмкін, соның ішінде түсіктердің немесе өлі туу жағдайларының ұлғаюына себепші болуы мүмкін екенін білдіреді.

Адамның G1 класты иммуноглобулиндері (IgG1) плаценталық бөгет арқылы өтетіні белгілі (атезолизумаб IgG1-ге жатады); демек ана организмінен атезолизумабтың дамып келе жатқан шарананың организміне тасымалдану ықтималдығы бар.

Атезолизумабты, пациент әйелдің клиникалық жай-күйі атезолизумабпен емдеуді талап ететін жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала емізу

Атезолизумабтың адамда емшек сүтімен бөлінуі-бөлінбеуі белгісіз. Атезолизумаб моноклональді антидене болып табылады және белгілі бір ықтималдылықпен уызда және аз мөлшерде сүтте болуы мүмкін. Жаңа туған нәрестелер/сәбилер үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды. Бала емізудің пайдасы мен ана үшін емнің артықшылықтарын ескере отырып, бала емізуді тоқтату немесе Тецентрик препаратымен емдеуді тоқтату туралы шешім қабылдау қажет.

Фертильділік

Атезолизумабтың фертильділікке ықтимал әсері туралы клиникалық деректер жоқ. Атезолизумабтың ұрпақ өрбіту және онтогенетикалық уыттылыққа әсері зерттелмеген; алайда, көп реттік дозалардың уыттылығын 26 апталық зерттеудің деректеріне сәйкес, атезолизумаб ұсынылған дозаны алған пациенттерде AUC көрсеткішінен шамамен 6 есе асып кеткен AUC есептік мәні кезінде етеккір оралымына әсер етті, бұл ретте әсері қайтымды болды (5.3 бөлімін қараңыз). Ерлердің ұрпақ өрбіту функциясына әсері байқалған жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Тецентрик препараты көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне болымсыз ықпал етеді. Шаршауды сезінген пациенттерге, симптомдар жойылғанға дейін көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқарудан бас тартуға кеңес беру керек (4.8 бөлімін қараңыз).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Атезолизумабпен монотерапияның қауіпсіздік бейіні ісіктердің алуан түрлері бар 4739 пациенттен алынған жиынтық деректерге негізделген. Анағұрлым жиі жағымсыз реакциялар (>10%) қажу (29.9%), тәбеттің төмендеуі (20.0%), бөртпе (20.0%), жүрек айнуы (19.4%), диарея (18.4%), гипертермия (18.3%), жөтел (18.1%), артралгия (16.6%), енгігу (16.4%), прурит (13.7%), астения (12.9%), арқаның ауыруы (12.5%), құсу (11.9%), несеп шығару жолдарының инфекциясы (11.1%) және бас ауыруы (10.5%) болды.

Атезолизумабты басқа дәрілік препараттармен біріктірілімде қолдану қауіпсіздігі әр алуан ісіктері бар 4535 пациентте бағаланды. Анағұрлым жиі жағымсыз реакциялар (>20%)

анемия (36.8%), нейтропения (36.6%), жүрек айнуы (35.5%), қажу (33.1%), алоpecia (28.1%), бөртпе (27.8%), диарея (27.6%), тромбоцитопения (27.1%), іш қату (25.8%), тәбеттің төмендеуі (24.7%) және шеткері нейропатия (24.4%) болды.

ӨҰЖЕО кезінде атезолизумабты адьювантты режимде қолдану

ӨҰЖЕО бар пациенттер популяциясындағы адьювантты ем режимінде (IMpower010) атезолизумабтың қауіпсіздік бейіні үдемелі үдеріс кезіндегі монотерапия режимінің жалпы біріктірілген қауіпсіздік бейінімен айтарлықтай дәрежеде салыстырмалы болды. Дегенмен, IMpower010 зерттеуінде атзолизумабқа иммунитетке байланысты жағымсыз реакциялардың жиілігі монотерапияны алатын үдемелі ауруы бар жалпы популяциядағы 38,4%-бен салыстырғанда 51,7%-ды құрады. Адьювантты режимде қолданғанда иммунитетке байланысты жаңа жағымсыз реакциялар анықталған жоқ.

Атезолизумабты бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктіріп қолдану

ӨҰЖЕО емінің бірінші желісін зерттеуде (IMpower150) жағымсыз құбылыстардың ең жоғары жиілігі атзолизумаб, паклитаксел және карбоплатинмен салыстырғанда төрт препаратты қолданғанда байқалды: атзолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел және карбоплатин, оның ішінде 3 және 4-дәрежедегі оқиғалар (57,5%-бен салыстырғанда 63,6%), 5-дәрежедегі оқиғалар (2,5%-бен салыстырғанда 6,1%), атзолизумабқа тән жағымсыз құбылыстар (48,0%-бен салыстырғанда 52,4%), сондай-ақ кез келген препаратты қабылдауды тоқтатуға әкелетін жағымсыз құбылыстар (13,3%-бен салыстырғанда 33,8%).

Атезолизумабты бевацизумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде жүрек айнуы, диарея, стоматит, шаршау, гипертермия, шырышты қабықтардың қабынуы, тәбеттің төмендеуі, дене салмағының азаюы, артериялық гипертензия және протеинурияның жиірек жағдайлары туралы ($\geq 5\%$ айырмашылықпен) хабарланды. Атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел және карбоплатин тобында жиірек байқалған басқа клиникалық маңызды жағымсыз құбылыстар мұрыннан қан кету, қан түкіру, мидағы қан айналымының бұзылуы, соның ішінде өліммен аяқталу оқиғалары болды.

Күрделі жағымсыз құбылыстар туралы толық ақпарат 4.4 бөлімінде берілген.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Атезолизумабпен емдеу кезінде монотерапияда немесе біріктірілген ем кезінде тіркелген жағымсыз реакциялар (ЖР) MedDRA-ға сәйкес жүйе-ағзалық кластар (ЖАК) және даму жиілігінің санаттары бойынша 3-кестеде атап көрсетілген. Клиникалық зерттеулерде біріктірілген емді қолданғанда аталған реакциялар туралы хабарлардың болмағанына қарамастан, препараттарды біріктіріп қолданғанда атезолизумабқа немесе бір-біріне байланыссыз тағайындалатын түрлі химиотерапия сызбаларына тән белгілі ЖР дамуы мүмкін. ЖР дамыған жағдайлардың жиілігін сипаттау үшін келесі санаттар пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес). Әр топта жағымсыз құбылыстар ауырлық дәрежесінің кему тәртібімен көрсетілген.

3-кесте. Атезолизумаб қабылдаған пациенттердегі жағымсыз реакциялар түйіндемесі

Монотерапия		Біріктірілген ем
Инфекциялар мен инвазиялар		
Өте жиі	несеп шығару жолдарының инфекциялары ^a	өкпе инфекциялары ^b
Жиі		сепсис ^{aj}
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		

Өте жиі		анемия, тромбоцитопения ^d , нейтропения ^e , лейкопения ^f
Жиі	тромбоцитопения ^d	лимфопения ^g
Сирек	гемофагоциттік лимфогистиоцитоз	гемофагоциттік лимфогистиоцитоз
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар		
Жиі	инфузиялық реакция ^h	инфузиялық реакция ^h
Эндокриндік бұзылулар		
Өте жиі		гипотиреоз ⁱ
Жиі	гипотиреоз ⁱ , гипертиреоз ^j	гипертиреоз ^j
Жиі емес	қант диабеті ^k , бүйрекүсті безінің жеткіліксіздігі ^l	
Сирек	гипофизит ^m	
Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы		
Өте жиі	тәбеттің төмендеуі	тәбеттің төмендеуі
Жиі	гипокалиемия ^{ae} , гипонатриемия ^{af} , гипергликемия	гипокалиемия ^{ae} , гипонатриемия ^{af} , гипомагниемия ⁿ
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		
Өте жиі	бас ауыру	шеткері нейропатия ^o , бас ауыруы
Жиі		естен тану, бас айналу
Жиі емес	Гийен-Барре ^p синдромы, менингоэнцефалит ^q	
Сирек	миастения синдромы ^r , бет	бет жүйкесінің парезі
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		
Сирек	Увеит	
Жүрек тарапынан бұзылулар		
Сирек	миокардит ^s	
Жиі	Перикардальді бұзылулар ^{ao}	
Жиі емес		Перикардальді бұзылулар ^{ao}
Тамырлар тарапынан бұзылулар		
Өте жиі		артериялық гипертензия ^{ai}
Жиі	артериялық гипотензия	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар		
Өте жиі	жөтел, еңтігу	еңтігу, жөтел
Жиі	пневмонит ^t , гипоксия ^{ag} , мұрынның бітелуі, назофарингит ^{am}	дисфония
Асқазан-ішек бұзылулары		
Өте жиі	жүрек айнуы, құсу, диарея ^u	жүрек айнуы, диарея ^u , іш қату,
Жиі	колит ^v , іштің ауыруы, дисфагия, орофарингеальді ауыру ^w ауыздың құрғауы	стоматит, дисгевзия
Жиі емес	панкреатит ^x	

Бауыр және өт жолдары тарапынан бұзылулар		
Жиі	АСТ белсенділігінің артуы, АЛТ белсенділігінің артуы, гепатит ^y	АСТ белсенділігінің артуы, АЛТ белсенділігінің артуы
Тері және тері асты тіні тарапынан бұзылулар		
Өте жиі	бөртпе ^z , прурит	бөртпе ^z , прурит, алопеция ^{ah}
Жиі	терінің құрғауы	
Жиі емес	терінің ауыр жағымсыз реакциялары ^{ak} псориаз ^{am}	терінің ауыр жағымсыз реакциялары ^{ak} , псориаз ^{am}
Сирек	пемфигиод	пемфигиод
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар		
Өте жиі	артралгия, арқаның ауыруы	артралгия, бұлшықет-қаңқаның ауыруы ^{aa} , арқаның ауыруы
Жиі емес	миозит ^{ab}	
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар		
Жиі	қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы ^c	протеинурия ^{ac} , қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы ^c
Жиі емес	нефрит ^{ad}	
Белгісіз	инфекциялық емес цистит ^{al}	
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар		
Өте жиі	гипертермия, қажу, астения	гипертермия, қажу, астения, шеткері ісіну
Жиі	тұмауға ұқсас синдром, қалтырау	
Зертханалық және аспаптық деректер		
Жиі		сілтілік фосфотаза белсенділігінің артуы

^a несеп шығару жолдарының инфекциясы, цистит, пиелонефрит, *Escherichia* тектес энтеробактериялардан туындаған несеп шығару жолдарының инфекциясы, несеп шығару жолдарының бактериялық инфекциясы, бүйрек инфекциялары, жедел пиелонефрит, созылмалы пиелонефрит, пиелит, бүйрек абсцесі, несеп шығару жолдарының стрептококкты инфекциясы, уретрит, зендерден туындаған несеп шығару жолдарының инфекциясы, көк ірінді несеп шығару жолдарының инфекциясы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^b пневмония, бронхит, төменгі тыныс жолдарының инфекциясы, инфекциялық экссудативті плеврит, трахеобронхит, атипті пневмония, өкпе абсцесі, ӨСОА инфекциялық өршуі, параканкрозды пневмония, пиопневмоторакс, плевралық инфекция, емшарадан кейінгі пневмония туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^c қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы, гиперкреатининемия туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^d тромбоцитопения, тромбоциттер санының төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^e нейтропения, нейтрофилдер санының төмендеуі, фебрильді нейтропения, нейтропениялық сепсис, гранулоцитопения туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^f лейкоциттер санының төмендеуі, лейкопения туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^g лимфопения, лимфоциттер санының төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^h инфузиялық реакция, цитокиндердің босап шығу синдромы, аса жоғары сезімталдық, анафилаксия туралы хабарламаларды қоса алғанда.

ⁱ антитиреоидтық антиденелерді анықтаудың оң тесті, аутоиммундық гипотиреоз, аутоиммундық тиреоидит, қандағы тиреотроптық гормон деңгейінің ауытқуы, қандағы

тиреотроптық гормон белсенділігінің төмендеуі, қандағы тиреотропты гормон белсенділігінің жоғарылауы, эутиреотидтық патологиялық синдром, зоб, гипотиреоз, иммунитетке байланысты гипотиреоз, микседема, микседематозды кома, бастапқы гипотиреоз, тиреотидтық бұзылулар, тиреотидтық гормондар деңгейінің төмендеуі, қалқанша безінің функционалдық жай-күйінің тест нәтижелеріндегі ауытқулар, тиреоидит, жедел тиреоидит, тироксин деңгейінің төмендеуі, бос тироксин деңгейінің төмендеуі, бос тироксин деңгейінің жоғарылауы, тироксин деңгейінің жоғарылауы, трийодтиронин деңгейінің төмендеуі, бос трийодтиронин деңгейінің ауытқуы, бос трийодтиронин деңгейінің төмендеуі, бос трийодтиронин деңгейінің жоғарылауы, симптомсыз тиреоидит, созылмалы тиреоидит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^j гипертиреоз, Базедов ауруы, эндокриндік офтальмопатия, экзофтальм туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^k қант диабеті, 1 типті қант диабеті, диабеттік кетоацидоз, кетоацидоз туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^l бүйрекүсті безінің жеткіліксіздігі, қандағы кортикотроптық гормон деңгейінің төмендеуі, глюкокортикоид жеткіліксіздігі, бүйрекүсті безінің бастапқы жеткіліксіздігі, бүйрекүсті безінің салдарлы жеткіліксіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^m гипофизит, температураны реттеудің бұзылуы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

ⁿ гипомagneзиемия, қандағы магний деңгейінің төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^o шеткері нейропатия, аутоиммунды нефропатия, шеткері сенсорлық нейропатия, полинейропатия, белдемелі теміреткі, шеткері қозғалыс нейропатиясы, невралгиялық амиотрофия, шеткері сенсорлы-моторлық нейропатия, уытты нейропатия, аксональді нейропатия, бел-сегізкөз плексопатиясы, нейропатиялық артропатия, шеткері жүйкелердің инфекциясы, неврит, иммунитетке байланысты нейропатия туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^p полиневропатияны демиелинизациялайтын Гийен-Барре синдромы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^q энцефалит, аутоиммундық энцефалит, менингит, жарықтан қорқу туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^r қатерлі миастения (*myasthenia gravis*) туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^s миокардит, аутоиммундық миокардит және иммунитетке байланысты миокардит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^t пневмонит, өкпе инфильтрациясы, бронхолит, иммунитетке байланысты пневмонит, өкпенің интерстициальді ауруы, альвеолит, «күңгірт шыны» симптомы, өкпе уыттылығы, сәулелі пневмонит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^u диарея, дефекацияға жиі қысылу, жиі нәжіс шығару, геморрагиялық диарея, АІЖ гипермоторикасы туралы хабарламаларды қоса.

^v колит, аутоиммундық колит, ишемиялық колит, микроскопиялық колит, ойық жаралы колит, ажыратылған ішектегі қабыну, иммунитетпен байланысты энтероколит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^w ауыз-жұтқыншақтың ауыруы, ауыз-жұтқыншақтағы жайсыздық, тамақтың тітіркенуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^x аутоиммундық панкреатит, панкреатит, жедел панкреатит, липаза белсенділігінің жоғарылауы, амилаза белсенділігінің жоғарылауы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^y асцит, аутоиммундық гепатит, бауырдың гепатоцеллюлярлық зақымдануы, гепатит, жедел гепатит, уытты гепатит, гепатоуыттылық, бауыр функциясының бұзылуы, бауырдың дәрілік зақымдануы, бауыр жеткіліксіздігі, майлы гепатоз, бауырдың ошақталған зақымдануы, өңештің варикозды кеңейген тамырларынан қан кету, өңештің варикозды тамырларының кеңеюі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^z акне, пустулезді бөртпе, күлбіреуіктер, қанайтын күлбіреуіктер, дерматит, акне тәрізді дерматит, аллергиялық дерматит, эксфолиативті дерматит, дәрілік дерматит, экзема,

инфекцияланған экзема, эритема, қабақ эритемасы, қабақ терісіндегі бөртпе, тұрақты эритема, фолликулит, сыздауық, қол дерматиті, еріндегі күлбіреуік, еріндегі қанайтын күлбіреуік, алақан-табан эритродизестезия синдромы, пемфигоид, бөртпе, эритематозды бөртпе, везикулезді бөртпе, жайылған бөртпе, макулезді бөртпе, дақты-папулезді бөртпе, папулезді бөртпе, папула-сквамозды бөртпе, қышитын бөртпе, пустулезді бөртпе, папуло-везикулезді бөртпе, скротальді дерматит, себореялық дерматит, терінің қабыршақтануы, терінің уыттануы, терінің ойық жарасы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{aa} қаңқа-бұлшықеттің ауыруы, миалгия, сүйектердің ауыруы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ab} миоцит, рабдомиолиз, ревматизмдік полимиалгия, дерматомиозит, бұлшықет абсцесі, несепте миоглобиннің болуы туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ac} протеинурия, несепте ақуыздың болуы, гемоглобинурия, несептің патологиялық өзгеруі, нефроздық синдром, альбуминурия туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ad} нефрит, аутоиммундық нефрит, Шенлейн-Генох нефриті, паранеопластикалық гломерулонефрит, тубулоинтерстициальді нефрит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ae} гипокалиемия, қандағы калий деңгейінің төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{af} гипонатриемия, қандағы натрий деңгейінің төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ag} гипоксия, қаның сатурация деңгейінің төмендеуі, оттегінің парциальді қысымының төмендеуі туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ah} алопеция, қастың немесе кірпіктің түсуі, ошақталған алопеция, ауқымды алопеция, гипотрихоз туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ai} артериялық гипертензия, қан қысымының жоғарылауы, гипертониялық криз, систолалық артериялық қысымның жоғарылауы, диастолалық гипертензия, қан қысымын талапқа сай бақыламау, гипертониялық ретинопатия, гипертензиялық нефропатия, эссенциальді гипертензия, ортостаздық гипертензия туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{aj} сепсис, сепсистік шок, уросепсис, нейтропениялық сепсис, өкпе сепсисі, бактериялық сепсис, клебсиеллезді сепсис, абдоминальді сепсис, кандидамикоздық сепсис, эшерихиозды сепсис, көк іріңді сепсис, стафилококкты сепсис туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ak} буллезді дерматит, эксфолиативті бөртпе, мультиформалы эритема, жайылған эксфолиативті дерматит, токсидермия, Стивенс-Джонсон синдромы, эозинофилиямен және жүйелі көріністермен дәрілік бөртпе, уытты эпидермалық некролиз, тері васкулиті туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{al} инфекциялық емес цистит және имунитетпен байланысты цистит туралы хабарламаларды қоса алғанда

^{am} назофарингит, мұрынның бітелуі және ринорея туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{an} псориаз, псориаз тәрізді дерматит, тамшы тәрізді псориаз туралы хабарламаларды қоса алғанда.

^{ao} перикардит, перикардальді жалқық, жүрек тампонадасы және констриктивті перикардит туралы хабарламаларды қоса алғанда.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Төменде клиникалық зерттеулерде атезолизумабты монотерапия режимінде қолданған кезде байқалған маңызды жағымсыз реакциялар туралы ақпарат берілген (5.1 бөлімін қараңыз). Егер атезолизумаб монотерапиясымен салыстырғанда клиникалық елеулі айырмашылықтар байқалса, біріктірілімде қолдану кезінде атезолизумабқа елеулі жағымсыз реакциялар туралы егжей-тегжейлі ақпарат берілген. Осы жағымсыз реакцияларды басқару жөніндегі ұсынымдар 4.2 және 4.4 бөлімдерінде баяндалған.

Иммунитетке байланысты пневмонит

Пневмониттің дамуы монотерапияда атезолизумаб қабылдаған пациенттердің 2.9%-ында

(138/4739) байқалды. 138 пациенттің екеуінде өліммен аяқталған жағдай тіркелді. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 4.0 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 29.8 айға дейін). Ұзақтық медианасы 1.8 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 27.8+ айға дейін; «+» цензуранан кәрсеткішті білдіреді). Пневмониттің дамуы 32 (0.7%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкелді. Кортикостероидтарды қолдануды талап еткен пневмонит монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 1.7%-ында (80/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты гепатит

Гепатиттің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 1.7%-ында (81/4739) байқалды. 81 пациенттің екеуінде өліммен аяқталған жағдай тіркелді. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 1.9 айды құрады (ауқымы: 6 күннен 18.8 айға дейін). Ұзақтық медианасы 1.9 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 32.4 + айға дейін; «+» цензуранан кәрсеткішті білдіреді). Гепатиттің дамуы 16 (0.3%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкелді. Кортикостероидтарды қолдануды талап еткен гепатит монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.6%-ында (27/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты колит

Колиттің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 1.2%-ында (59/4739) байқалды. Ауру дамығанға дейінгі уақыттың медианасы 4.9 айды құрады (ауқымы: 15 күннен 17.2 айға дейін). Ұзақтық медианасы 1.4 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 20.2 + айға дейін; «+» цензуранан кәрсеткішті білдіреді). Колиттің дамуы 22 (0.5%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкелді. Кортикостероидтарды қолдануды талап еткен колит монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.6%-ында (27/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты эндокринопатиялар

Қалқанша без функциясының бұзылуы

Гипотиреоздың дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 8.4%-ында (400/4739) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 4.2 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 34.5 айға дейін). Гипотиреоздың дамуы ӨҰЖЕО емдеудің адьювантты режимінде монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 17.4%-ында (86/495) байқалды. Бұзылудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 4.0 айды құрады (ауқымы: 22 күннен 11.8 айға дейін).

Гипертиреоздың дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 2.4%-ында (114/4739) байқалды. Бұзылудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 2.76 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 24.3 айға дейін). Гипертиреоздың дамуы ӨҰЖЕО емдеудің адьювантты режимінде монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 6.5%-ында (32/495) байқалды. Бұзылудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 2.8 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 9.9 айға дейін).

Бүйрекүсті безі жеткіліксіздігі

Бүйрекүсті безі жеткіліксіздігінің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.5%-ында (23/4739) байқалды. Бұзылудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 6.3 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 21.4 айға дейін). Бүйрекүсті безі жеткіліксіздігінің дамуы 5 (0.1%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкелді. Кортикостероидтарды қолдануды қажет ететін бүйрекүсті безінің жеткіліксіздігі монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.9%-ында (19/4739) байқалды.

Гипофизит

Гипофизиттің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттерде 0.1% (5/4739) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 6.9 айды құрады (ауқымы: 24 күннен 13.7 айға дейін). Төрт пациентте (<0.1%) кортикостероидтарды қолдану талап етілді, бір пациентте (<0.1%) атезолизумабпен емдеу тоқтатылды.

Гипофизиттің дамуы бевализумабпен, паклитакселмен және карбоплатинмен біріктіріп атезолизумаб алған пациенттердің 0.8%-ында (3/393) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 7.7 айды құрады (ауқымы: 5.0 айдан 8.8 айға дейін). Екі пациентте кортикостероидтарды қолдану қажет болды.

Гипофизиттің дамуы наб-паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде атезолизумаб алған пациенттердің 0.4%-ында (2/473) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 5.2 айды құрады (ауқымы: 5.1 айдан 5.3 айға дейін). Екі пациентте кортикостероидтарды қолдану қажет болды.

Қант диабеті

Монотерапияда атезолизумаб қабылдаған пациенттердің 0.5%-ында (29/4739) қант диабетінің дамуы байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 5.4 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 29.0 айға дейін). Қант диабетінің дамуы пациенттердің <0.1%-ында (3/4739) атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға алып келді.

Қант диабетінің дамуы бевацизумабпен біріктірілімде атезолизумаб алған ГЦК бар пациенттердің 2.0%-ында (10/493) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 4.4 айды құрады (ауқымы: 1.2 айдан 8.3 айға дейін). Қант диабетінің дамуы атезолизумабпен емнің тоқтатылуына әкелген жоқ.

Иммунитетке байланысты менингоэнцефалит

Менингоэнцефалиттің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.5%-ында (22/4739) байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 16 күнді құрады (ауқымы: 1 күннен 12.5 айға дейін). Ұзақтық медианасы 24 күнді құрады (ауқымы: 6 күннен 14.5 + айға дейін; «+» цензураналанған көрсеткішті білдіреді).

Кортикостероидтарды қолдануды қажет ететін менингоэнцефалит пациенттердің 0.3%-ында (12/4739) байқалды, сегіз пациентте (0.2%) атезолизумабпен емдеу тоқтатылды.

Иммунитетке байланысты нейропатиялар

Гийен-Барре синдромы және демиелинизациялайтын полинейропатия

Монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.1%-ында (6/4739) Гийен-Барре синдромы мен демиелинизациялайтын полинейропатияның дамуы байқалды. Аурудың дамуына дейінгі уақыттың медианасы 4.1 айды құрады (ауқымы: 18 күннен 8.1 айға дейін). Ұзақтық медианасы 8.0 айды құрады (ауқымы: 18 күннен 24,5 + айға дейін; «+» цензураналанған көрсеткішті білдіреді). Гийен-Барре синдромының дамуы 1 пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкелді (<0.1%). Кортикостероидтарды қолдануды талап еткен Гийен-Барре синдромы монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің <0.1%-ында (3/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты бет жүйкесінің парезі

Бет жүйкесінің парезі монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің <0.1%-ында (1/4739) дамыды. Аурудың дамуына дейінгі уақыт 29 күнді құрады. Ұзақтығы 1.1 айды құрады. Оқиға кортикостероидтарды қолдануды және атезолизумабпен емдеуді тоқтатуды қажет еткен жоқ.

Иммунитетке байланысты миелит

Миелит монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің <0.1%-ында (1/4739) дамыды. Аурудың дамуына дейінгі уақыт 3 күнді құрады. Оқиға кортикостероидтарды қолдануды және атезолизумабпен емдеуді тоқтатуды қажет еткен жоқ.

Миастения синдромы

Ауыр миастенияның дамуы монотерапияда атезолизумаб алған <0.1% (1/4739) пациенттерде байқалды. Ауру дамығанға дейінгі уақыт 1.2 айды құрады.

Иммунитетке байланысты панкреатит

Панкреатиттің дамуы, амилаза мен липаза белсенділігінің артуын қоса, монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.8%-ында (37/4739) байқалды. Ауру дамығанға дейінгі уақыттың медианасы 5.5 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 24.8 айға дейін). Ұзақтық медианасы 1 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 40.4 + айға дейін; «+» цензураналанған көрсеткішті білдіреді). Панкреатиттің дамуы 3 (<0.1%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкеліп соқты. Кортикостероидтарды қолдануды талап еткен панкреатит монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.1%-ында (7/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты миокардит

Миокардиттің дамуы монотерапияда атезолизумаб алған <0.1% (4/4739) пациенттерде

байқалды. ӨҰЖЕО адьювантты емінде 4 пациенттің біреуінде өліммен аяқталу тіркелді. Ауру дамығанға дейінгі уақыт медианасы 3.4 айды құрады (ауқымы: 1.5 айдан 4.9 айға дейін). Ұзақтық медианасы 15 күнді құрады (ауқымы: 12 күннен 2.8 айға дейін). Миокардиттің дамуы 3 (<0.1%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкеліп соқты. Екі (<0.1%) пациентте кортикостероидтарды қолдану қажет болды.

Иммунитетке байланысты нефрит

Нефриттің дамуы атезолизумаб қабылдаған пациенттердің 0.2%-ында (11/4739) байқалды. Ауру дамығанға дейінгі уақыттың медианасы 5.1 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 17.5 айға дейін). Нефриттің дамуы 5 (0.1%) пациентте атезолизумабпен емдеуді тоқтатуға әкеп соқты. Бес (0.1%) пациентте кортикостероидтарды қолдану қажет болды.

Иммунитетке байланысты миозит

Монотерапияда атезолизумаб қабылдаған пациенттердің 0.5%-ында (25/4739) миозиттің дамуы байқалды. Ауру дамығанға дейінгі уақыттың медианасы 3.5 айды құрады (ауқымы: 12 күннен 11.5 айға дейін). Ұзақтық медианасы 3.2 айды құрады (ауқымы: 9 күннен 51.1 + айға дейін; «+» цензурананған көрсеткішті білдіреді). Атезолизумабпен емдеуді тоқтатуды талап еткен миозиттің дамуы 6 (0.1%) пациентте байқалды. Жеті пациентте (0.2%) кортикостероидтарды қолдану қажет болды.

Иммунитетке байланысты терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Монотерапияда атезолизумаб қабылдаған пациенттердің 0.6%-ында (30/4739) терінің ауыр жағымсыз реакцияларының (ТАЖР) дамуы байқалды. 30 пациенттің біреуінде өліммен аяқталу тіркелді. Реакция дамығанға дейінгі уақыттың медианасы 4.8 айды құрады (ауқымы: 3 күннен 15.5 айға дейін). Ұзақтық медианасы 2.4 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 37.5 + айға дейін; «+» цензурананған көрсеткішті білдіреді). Атезолизумабпен емдеуді тоқтатуды талап еткен ТАЖР дамуы 3 (<0.1%) пациентте байқалды. Жүйелі кортикостероидтарды қолдануды талап еткен ТАЖР монотерапияда атезолизумаб алған пациенттердің 0.2%-ында (9/4739) байқалды.

Иммунитетке байланысты перикардальді бұзылулар

Перикардальді бұзылулар монотерапияда атезолизумаб алған 1.0% (48/4739) пациенттерде дамыды. Ауру дамығанға дейінгі уақыт медианасы 1.4 айды құрады (ауқымы: 6 күннен 17.5 айға дейін). Ұзақтық медианасы 1.4 айды құрады (ауқымы: 1 күннен 51.5+ айға дейін; «+» цензурананған көрсеткішті білдіреді). Тецентрик препаратымен емді тоқтатуды қажет еткен перикардальді бұзылулар 3 (<0.1%) пациентте байқалды. Жүйелі кортикостероидтарды тағайындауды талап еткен перикардальді бұзылулар

0.1% (7/4739) пациентте байқалды.

Иммуногенділік

II және III фазадағы бірнеше зерттеулерде пациенттердің 13.1% - 54.1%-ында емге қарсы антиденелердің (ЕҚА) түзілуі байқалды. Жүргізілген емге байланысты ЕҚА түзілуі байқалған пациенттер, әдетте, анағұрлым нашар жалпы жағдайда болды және бастапқы деңгейде аурудың қолайсыз сипаттамалары болды. Денсаулық пен ауру сипаттамасындағы осы теңгерімсіздік бастапқы деңгейде фармакокинетика, тиімділік және қауіпсіздік талдауларын түсіндіруді қиындатуы мүмкін. ЕҚА түзілуінің ем тиімділігіне әсерін бағалау үшін бастапқы деңгейде денсаулық пен ауру сипаттамасындағы теңгерімсіздікке түзетумен зерттеу талдаулары жүргізілді. Осы талдаулар ЕҚА түзілуі байқалмаған пациенттермен салыстырғанда ЕҚА түзілуі байқалған пациенттерде емнің тиімділігі төмендеу мүмкіндігін жоққа шығармады. ЕҚА түзілуінің басталуына дейінгі уақыт медианасы 3-тен 5 аптаға дейін өзгерді.

Атезолизумабпен монотерапия (N=3460) және біріктірілген ем (N=2285) алған пациенттер туралы біріккен деректерге сәйкес ЕҚА-теріс популяциямен салыстырғанда ЕҚА-оң популяция үшін жағымсыз реакциялардың (ЖР) дамуының мынадай жиілігі байқалды, тиісінше: 3-4 дәрежедегі ЖР 46.2% vs 39.4%; күрделі ЖР 39.6% vs 33.3%; емді уақытша тоқтатуға әкелетін ЖР, 8.5% vs 7.8% (монотерапия кезінде); 3-4 дәрежедегі ЖР 63.9% vs

60.9%; күрделі ЖР 43.9% vs 35.6%; емді уақытша тоқтатуға әкелетін ЖР, 22.8% vs 18.4% (біріктірілген ем үшін). Алайда, қолда бар деректер ықтимал жағымсыз реакциялар туралы біржақты қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.

Балалар

Атезолизумабтың балалар мен жасөспірімдердегі қауіпсіздігі анықталған жоқ. 69 бала (<18 жас) қатысқан клиникалық зерттеуде жаңа қауіпсіздік сигналдары табылған жоқ, ал қауіпсіздік бейіні ересек пациенттердегі осындаймен салыстырымды болды.

Егде жастағы пациенттер

Жалпы, атезолизумабпен монотерапия алған ≥ 65 жастағы пациенттерде және одан да жас пациенттерде препараттың қауіпсіздік бейінінде айырмашылықтар байқалған жоқ. Бевацизумабпен, карбоплатинмен және паклитакселмен біріктірілімде атезолизумаб алатын ≥ 65 жастағы пациенттерде IMpower150 зерттеуінде жағымсыз реакциялар дамуының жоғары қаупі байқалған.

IMpower150, IMpower133 және IMpower110 зерттеулерінде алынған ≥ 75 жастағы пациенттер туралы деректер өте шектеулі және қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Атезолизумабтың артық дозалануы туралы ақпарат жоқ.

Артық дозаланған жағдайда пациенттерді жағымсыз реакциялар белгілерінің немесе симптомдарының дамуы тұрғысынан мұқият бақылау және тиісті симптоматикалық ем тағайындау қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Моноклональді антиденелер және дәрілік заттардың антиденелер конъюгаттары. PD-1/PDL-1 тежегіштері (ақуыз бағдарламаланатын жасушаның қырылуы 1/өлім лиганды 1). Атезолизумаб.

ATX коды L01FF05

Әсер ету механизмі

Бағдарламаланатын жасуша қырылуының 1 (PD-L1) рецепторының лиганды ісік жасушаларында және/немесе ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушаларда экспрессиялануы және ісік микроортасында ісікке қарсы иммундық жауапты басуға қатысуы мүмкін. PD-L1 лигандын Т-лимфоциттердегі PD-1 және B7.1 рецепторларымен байланыстырған кезде Т-лимфоциттердің цитоуытты белсенділігі Т-лимфоциттердің пролиферациясын және цитокиндер өндірісін тежеу арқылы бәсеңдейді.

Атезолизумаб - бұл PD-L1-мен тікелей байланысатын және оның PD-1 және B7.1 рецепторларымен әрекеттесуін бөгейтін түрі өзгерген Fc фрагменті бар G1 (IgG1) иммуноглобулиндер класындағы гуманизацияланған моноклональді антидене. Осылайша, атезолизумаб иммундық жауаптың PD-L1/PD-1 арқылы тежелуін тоқтатуға ықпал етеді және антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылықты индукцияламай, ісікке қарсы

иммунитеттің реактивациясын туындатады. Атезолизумаб PD-L2/PD-1 өзара әрекеттесуін шектемейді, бұл PD2/PD-1 арқылы тежеу сигналдарын қолдауға мүмкіндік береді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Уротелиальді карцинома

IMvigor211 (G029294) зерттеуі: жергілікті таралған немесе метастаздық УО шалдыққан, бұрын химиотерапия қабылдаған пациенттер қатысқан рандомизацияланған зерттеу

III фазадағы ашық, көп орталықтық халықаралық рандомизацияланған зерттеу (IMvigor211), жергілікті-таралған немесе метастаздық УО шалдыққан, құрамында платина бар препараттармен емдеу кезінде немесе емдеуден кейін ауруы үдеген пациенттерде химиотерапиямен (зерттеушінің таңдауы бойынша: винфлунин, доцетаксел немесе паклитаксел) салыстырғанда атезолизумабты қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында жүргізілді. Бұл зерттеуден анамнезінде аутоиммундық ауру болған; мидағы белсенді немесе стероидке тәуелді метастаздары бар пациенттер; зерттеуге кірістірілгенге дейін 28 күн ішінде тірі, аттенуирленген вакцинаны қабылдаған пациенттер; зерттеуге кірістірілгенге дейін 4 апта ішінде иммунитетті стимуляциялайтын жүйелі препараттарды және 2 апта ішінде жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттарды қабылдаған пациенттер шығарылып тасталды. Ісік үлгілерін бағалау алғашқы 54 апта ішінде әр 9 апта сайын және одан әрі әр 12 апта сайын жүргізілді. Ісік үлгілері ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушаларда (ИЖ) PD-L1 экспрессиясы тұрғысынан перспективалы түрде бағаланды, нәтижелері төменде сипатталған талдаулар аясында PD-L1 экспрессияның қосалқы топтарын анықтау үшін пайдаланылды.

Жалпы зерттеуге 931 пациент қатыстырылды. Пациенттер атезолизумаб немесе химиотерапия қабылдау тобына рандомизацияланды (1:1). Рандомизация химиотерапия (винфлунин vs таксан), ИЖ-да PD-L1 экспрессияның статусы ($<5\%$ vs $\geq 5\%$), болжамды қауіп факторларының саны (0 vs 1-3) және бауырдағы метастаздардың болуы (болуы vs болмауы) бойынша стратификацияланған. Болжамдық қауіп факторларына алдыңғы химиотерапия сәтінен бастап <3 ай уақыт кезеңі, ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші >0 және гемоглобин деңгейі <10 г/дл кірді.

Атезолизумаб әр 3 апта сайын 1200 мг белгіленген дозада вена ішіне енгізілді. Атезолизумаб дозасын төмендетуге жол берілмеді. Емді зерттеушінің бағалауы бойынша клиникалық пайдасы жойылғанға дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін жалғастырды. Винфлулинді ауру өршігенге немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін әрбір 3 апталық циклдың 1-ші күніне 320 мг/м² дозада вена ішіне енгізді.

Паклитакселді вена ішіне 175 мг/м² дозада ауру өршігенге немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін әрбір 3 апталық циклдың 1-ші күніне 3 сағаттық инфузия түрінде енгізді. Доцетаксел аурудың өршуіне немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін әрбір 3 апталық циклдың 1-ші күніне 75 мг/м² дозада вена ішіне енгізілді. Ем қабылдаған барлық пациенттерде емдеу ұзақтығының медианасы атезолизумаб тобында 2.8 айды, винфлунин мен паклитаксел топтарында 2.1 айды және доцетаксел тобында 1.6 айды құрады.

Бастапқы талдау популяциясындағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Жас медианасы 67 жасты құрады (ауқымы: 31-ден 88 жасқа дейін), пациенттердің 77.1%-ы ер адамдар болды. Пациенттердің көпшілігі еурпеоидтық нәсіл өкілдері болды (72.1%), химиотерапия тобындағы пациенттердің 53.9%-ы винфлунин алды, пациенттердің 71.4%-ында кемінде бір қолайсыз болжамдық қауіп факторы болды және зерттеуге енгізілген кезде пациенттердің 28.8%-ында бауырдағы метастаздар болды. Зерттеуге қосу сәтінде ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 0 (45.6%) немесе 1 (54.4%) құрады. Пациенттердің 71.1%-ында бастапқы ісіктің негізгі орналасуы қуық болды, пациенттердің 25.4%-ында жоғарғы несеп шығару жолдарының уротелиальді карциномасы диагнозы қойылған. Зерттеуге пациенттердің 24.2% қатысты, олар 12 ай ішінде ауру өршігенде құрамында платина бар препараттармен алдыңғы адьювантты немесе неоадьювантты ем

алды.

IMvigor211 зерттеуіндегі тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі жалпы өміршеңдік деңгейі болды (OS, Overall Survival). Зерттеуші белгілеген ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау Критерийлері бойынша бағаланған тиімділіктің екіншілік соңғы нүктелері (RECIST v1.1) объективті жауаптың жиілігі (ORR, Objective Response Rate), үдеусіз өміршеңдік (PFS, Progression Free Survival), сондай-ақ жауаптың ұзақтығы (DOR, Duration of Response) болды.

ИК2/3, ИК1/2/3 және ITT популяцияларындағы емдеу және бақылау топтары арасындағы OS көрсеткіштерін салыстыру (Intention-to-treat=зерттелетін препараттың кемінде бір дозасын алған барлық рандомизацияланған пациенттер) екі жақты деңгейде 5% стратификацияланған логрангтік критерий негізінде бекітілген жүйелілікпен иерархиялық рәсімді пайдалана отырып, мынадай түрде жүргізілді: 1 - кезең - ИК2/3 популяциясы; 2-кезең - ИЖ 1/2/3 популяциясы; 3-кезең – барлық пациенттер. 2 және 3 кезеңдердің әрқайсысы үшін OS талдау нәтижелері статистикалық маңыздылыққа тек алдыңғы кезеңдегі нәтиже статистикалық маңызды болған жағдайда ғана ресми түрде тексерілуі мүмкін.

Емдеу аяқталғаннан кейін өміршеңдік медианасы 17 айды құрады. IMvigor211 зерттеуінің бастапқы талдау нәтижелері бастапқы соңғы нүктеге - OS жетпейтіндігін көрсетті. Атезолизумабты қолданған кезде бұрын емделген жергілікті таралған немесе метастаздық уротелиальді обырға шалдыққан пациенттерде химиотерапиямен салыстырғанда өміршеңдіктің статистикалық маңызды артықшылығы көрсетілмеген. Иерархиялық тестілеудің алдын-ала анықталған тәртібі бойынша алдымен ИК2/3, немесе OS 0.87 популяциясы сыналды (95% СА: 0.63, 1.21; медиана OS 11.1 vs 10.6 ай сәйкесінше атезолизумаб және химиотерапия топтарында). Логрангтік критерийдің стратификацияланған р-мәні 0.41 құрады, осыған байланысты нәтижелер пациенттердің осы популяциясында статистикалық маңызды болып саналмайды. Нәтижесінде, популяцияда және ИК1/2/3 немесе барлық пациенттердің популяциясында OS-ге қатысты статистикалық маңыздылықтың ресми тестілерін орындау мүмкін болмады және осы талдаулардың нәтижелері зерттеу нәтижелері болып саналады. Барлық пациенттер популяциясындағы негізгі нәтижелер 4-кестеде жинақталған. Барлық пациенттердің популяциясындағы OS бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы 1-суретте келтірілген.

ITT популяциясында кейінгі бақылау кезеңінің ұзақтығының 34 айлық медианасымен өміршеңдіктің жаңартылған зерттеушілік талдауы жүргізілді. OS медианасы атезолизумаб тобында 8.6 айды (95% СА: 7.8, 9.6) және химиотерапия тобында 8.0 айды (95% СА: 7.2, 8.6) құрады, қауіптер арақатынасы 0.82 (95% СА: 0.71, 0.94) болды. 12 айлық OS көрсеткішін бастапқы талдау кезінде белгіленген үрдіске сәйкес ITT-популяциядағы 24 айлық және 30 айлық OS санының анағұрлым жоғары көрсеткіштері химиотерапия тобымен салыстырғанда атезолизумаб тобындағы пациенттерде байқалды. 24 айдан кейін тірі қалған пациенттердің пайызы (Каплан-Мейер бағалауы бойынша) химиотерапия тобында 12.7% және атезолизумаб тобында 22.5%; 30 айдан кейін тірі қалғандардың пайызы (Каплан-Мейер бағалауы бойынша) химиотерапия тобында 9.8% және атезолизумаб тобында 18.1% құрады.

4-кесте. Барлық пациенттердің популяциясындағы тиімділікке шолу (IMvigor211 зерттеуі)

Тиімділіктің соңғы нүктесі	Атезолизумаб (n=467)	Химиотерапия (n=464)
<i>Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі</i>		
OS*		
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	324 (69.4%)	350 (75.4%)

Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	8.6	8.0
95% СА	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.85 (0.73, 0.99)	
12 айлық OS көрсеткіші (%)**	39.2%	32.4%
Екіншілік және зерттеудің соңғы нүктелері		
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)		
Жағдайлар саны (%)	407 (87.2%)	410 (88.4%)
PFS ұзақтығының медианасы (айлар)	2.1	4.0
95% СА	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші (95% СА)	1.10 (0.95, 1.26)	
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Емдеуге жауап берген расталған пациенттердің саны (%)	62 (13.4%)	62 (13.4%)
95% СА	10.45, 16.87	10.47, 16.91
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	16 (3.5%)	16 (3.5%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	46 (10.0%)	46 (10.0%)
Ауруды тұрақтандыру жағдайларының саны (%)	92 (19.9%)	162 (35.1%)
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Медиана (айлар) ^{***}	21.7	7.4
95% СА	13.0, 21.7	6.1, 10.3

СА= сенімді аралық; DOR, Duration of Response = жауаптың ұзақтығы; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; OS, Overall Survival = жалпы өміршендік; PFS, Progression Free Survival = үдеусіз өміршендік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктерге жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы.

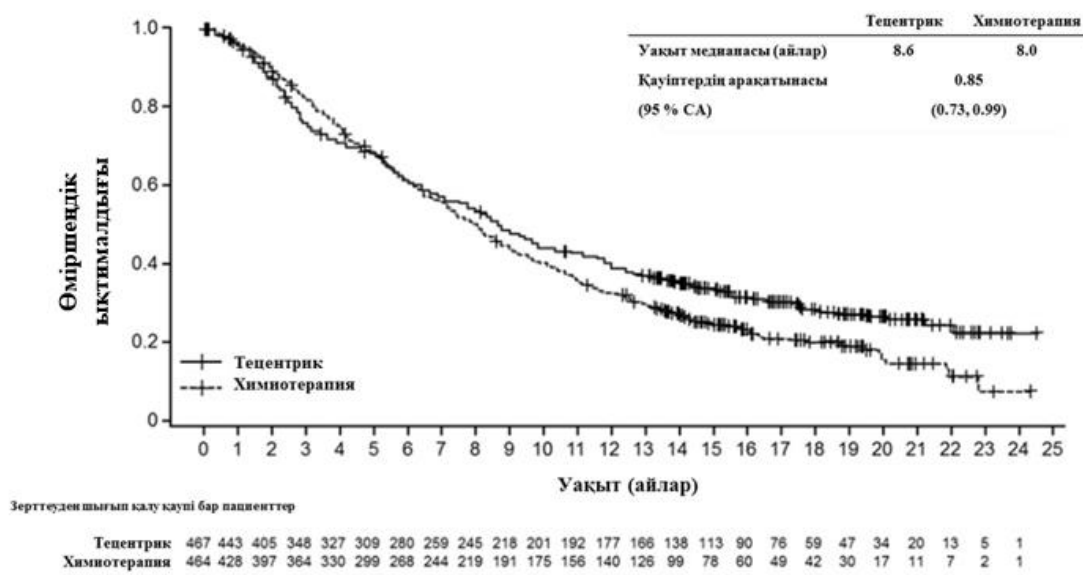
* Барлық пациенттердің популяциясындағы OS көрсеткішінің талдауы стратификацияланған логрангтік критерий негізінде орындалды; нәтижелер сипаттау мақсаттары үшін ғана ұсынылды ($p=0.0378$); алдын ала берілген талдау иерархиясына сәйкес, барлық пациенттердің OS популяциясын талдау үшін р-мәнді статистикалық маңызды деп санауға болмайды.

‡ Рандомизация химиотерапия (винфлуниин vs таксан), ИЖ-да PD-L1 экспрессиясының статусы ($<5\%$ vs $\geq 5\%$), болжамды қауіп факторларының саны (0 vs 1-3) және бауырдағы метастаздар (болуы vs болмауы) бойынша стратификацияланған.

** Каплан-Мейер қисығын пайдалана отырып бағалау.

*** Жауаптар атезолизумаб тобындағы пациенттердің 63%-ында және химиотерапия тобындағы пациенттердің 21%-ында сақталды.

1-сурет. Жалпы өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMvigor211 зерттеуі)



IMvigor210 (G029293) зерттеуі: бұрын емделмеген, цисплатинге сезімтал емес уротелиальді карциномасы бар пациенттердің және бұрын химиотерапия алған уротелиальді карциномасы бар пациенттердің қатысуымен салыстырмалы емес зерттеу

Жергілікті таралған немесе метастаздық УО (қуықтың обыры ретінде де белгілі) шалдыққан пациенттердің қатысуымен IMvigor210 II фазасының көп орталықты халықаралық екі когорталық салыстырмалы емес клиникалық зерттеуі жүргізілді.

Зерттеуге жалпы алғанда, екі когортаға бөлінген 438 пациент қатысты. 1-ші когортаға жергілікті таралған немесе метастаздық УО шалдыққан бұрын емделмеген, цисплатин негізіндегі химиотерапия критерийлеріне сезімтал емес немесе жауап бермеген немесе неоадьювантты немесе құрамында платина бар препараттармен адьювантты химиотерапиядан кемінде 12 ай өткен соң аурудың үдеуі байқалған пациенттер енгізілді. 2-ші когортаға жергілікті таралған немесе метастаздық УО-ға байланысты платина негізіндегі препараттармен кемінде бір химиотерапия курсынан өткен немесе құрамында платина бар препараттармен неоадьювантты немесе адьювантты химиотерапиядан кейін 12 ай ішінде аурудың үдеуі байқалған пациенттер енгізілді.

Когортада 1 119 пациент аурудың өршуіне дейін әр 3 апта сайын 1200 мг дозада вена ішіне атезолизумаб алды. Жас медианасы 73 жасты құрады. Пациенттердің көпшілігі еркек жыныстың өкілдері (81%) болды, пациенттердің көпшілігі еуропеоидтық нәсіл өкілдері (91%) болды.

1-ші когортаға ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 0 болған 45 пациент (38%), ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 1 болған 50 пациент (42%) және ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 2 болған 24 пациент (20%), Байорин қауіп факторлары жоқ 35 пациент (29%) (ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші ≥ 2 және висцеральді метастаздар), Байорин бір қауіп факторы бар 66 пациент (56%) және Байорин екі қауіп факторы бар 18 пациент (15%), бүйрек функциясы бұзылған 84 пациент (71%) (шумақтық сүзілу жылдамдығы [ШСЖ] < 60 мл/мин) және бауырдағы метастаздары бар 25 пациент (21%) қосылды.

1-ші когортадағы тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі RECIST v1.1-ді пайдалана отырып, тәуелсіз бақылау комитетінің (ТБК) бағалауы бойынша объективті жауаптың расталған жиілігі (ORR) болды.

Алғашқы талдаулар барлық пациенттер кем дегенде 24 аптаға созылатын келесі

бақылаудан өткеннен кейін жасалды. Емдеу кезеңі ұзақтығының медианасы 15.0 аптаны құрады, ал кейінгі бақылау кезеңі ұзақтығының медианасы барлық пациенттерде 8.5 айды құрады. RECIST 1.1 пайдалану арқылы ТБК бағалау бойынша ORR клиникалық маңызды көрсеткіштері көрсетілді; алайда алдын ала берілген тарихи бақылау жиілігімен салыстырғанда 10% бастапқы соңғы нүкте үшін статистикалық маңыздылыққа қол жеткізілген жоқ. RECIST v1.1 пайдалана отырып, ТБК бағалауы бойынша ORR расталған көрсеткіштері PD-L1 экспрессиясы $\geq 5\%$ пациенттерде 21.9% (95% СА: 9.3, 40.0), PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ пациенттерде 18.8% (95% СА: 10.9, 29.0) және барлық пациенттерде 19.3% (95% СА: 12.7, 27.6) құрады. Жауап беру ұзақтығының медианасына (DOR) PD-L1 қосалқы тобының ешқайсысында және барлық пациенттердің популяциясында қол жеткізілген жоқ. OS бағалауға арналған деректер жеткіліксіз болды, «пациент-ЖР» қатынасының көрсеткіші шамамен 40%-ды құрады. Пациенттердің барлық қосалқы топтары үшін (PD-L1 экспрессиясы $\geq 5\%$ және $\geq 1\%$) және барлық пациенттер популяциясы үшін OS медианасы 10.6 айды құрады.

1-ші когортада 17.2 ай өміршеңдік тұрғысынан келесі бақылау кезеңінің ұзақтығының медианасы кезінде жаңартылған талдау жүргізілді, оның нәтижелері 5-кестеде жинақталған. DOR медианасына PD-L1 экспрессия қосалқы топтарының ешқайсысында, сондай-ақ барлық пациенттердің популяциясында қол жеткізілген жоқ.

5-кесте. Тиімділіктің жаңартылған талдауы нәтижелеріне шолу (IMvigor210 зерттеуі, 1-когорта)

Тиімділіктің соңғы нүктесі	PD-L1 экспрессия ИЖ-да $\geq 5\%$	PD-L1 ИЖ-да $\geq 1\%$ экспрессия	Барлық пациенттер
ORR (ТБК бағалауы бойынша, RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	9 (28.1%)	19 (23.8%)	27 (22.7%)
95% СА	13.8, 46.8	15.0, 34.6	15.5, 31.3
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	4 (12.5%)	8 (10.0%)	11 (9.2%)
95% СА	(3.5, 29.0)	(4.4, 18.8)	(4.7, 15.9)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	5 (15.6%)	11 (13.8%)	16 (13.4%)
95% СА	(5.3, 32.8)	(7.1, 23.3)	(7.9, 20.9)
DOR (ТБК бағалауы бойынша, RECIST v1.1)	n=9	n=19	n=27
Құбылыс байқалған пациенттер (%)	3 (33.3%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)
Медиана (айлар) (95% СА)	NE (11.1, NE)	NE (NE)	NE (14.1, NE)
PFS (ТБК бағалауы бойынша, RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Құбылыс байқалған пациенттер (%)	24 (75.0%)	59 (73.8%)	88 (73.9%)
Медиана (айлар) (95% СА)	4.1 (2.3, 11.8)	2.9 (2.1, 5.4)	2.7 (2.1, 4.2)
OS	n=32	n=80	n=119
Құбылыс байқалған пациенттер (%)	18 (56.3%)	42 (52.5%)	59 (49.6%)
Медиана (айлар) (95% СА)	12.3 (6.0, NE)	14.1 (9.2, NE)	15.9 (10.4, NE)
1 жылдағы OS көрсеткіші (%)	52.4%	54.8%	57.2%

СА= сенімді аралық; DOR, Duration of Response = жауаптың ұзақтығы; ИЖ=

иммунокомпетентті жасушалар, ісік тінін инфильтрациялайтын; ТБК= тәуелсіз бақылау комитеті; NE = бағалауға жарамсыз; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; OS, Overall Survival = жалпы өміршеңдік; PFS, Progression Free Survival = үдеусіз өміршеңдік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктерге жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы.

2-ші когортада тиімділіктің біріктірілген бастапқы соңғы нүктелері RECIST v1.1 пайдаланып ТБК бағалауы бойынша расталған ORR және RECIST (mRECIST) модификацияланған критерийлеріне сәйкес зерттеушінің бағалауы бойынша ORR болды. 310 пациент клиникалық пайдасын жоғалтқанға дейін әр 3 апта сайын 1200 мг дозада вена ішіне атезолизумаб алды. 2-ші когортадағы алғашқы талдау барлық пациенттер кем дегенде 24 аптаға созылатын келесі бақылаудан өткеннен кейін жасалды. Зерттеуде 2-ші когортадағы біріктірілген бастапқы соңғы нүктелерге қол жеткізілді, бұл 10% жауаптың алдын-ала берілген тарихи бақылау жиілігімен салыстырғанда RECIST v1.1 пайдаланып ТБК бағалауы бойынша және mRECIST пайдаланып зерттеушінің бағалауы бойынша ORR статистикалық маңызды көрсеткіштерін айғақтады.

Сондай-ақ, 2-ші когортада 21.1 ай өміршеңдік тұрғысынан кейінгі бақылау кезеңінің ұзақтығы медианасында талдау жүргізілді. RECIST v1.1 пайдалана отырып, ТБК бағалауы бойынша ORR расталған көрсеткіштері PD-L1 экспрессиясы >5% пациенттерде 28.0% (95% СА: 19.5, 37.9), PD-L1 экспрессиясы ≥1% пациенттерде 19.3% (95% СА: 14.2, 25.4) және барлық пациенттерде 15.8% (95% СА: 11.9, 20.4) құрады. mRECIST пайдалана отырып, зерттеушінің бағалауы бойынша ORR расталған көрсеткіштері PD-L1 экспрессиясы ≥5% болған пациенттерде 29.0% (95% СА: 20.4, 38.9), PD-L1 экспрессиясы ≥1% болған пациенттерде 23.7% (95% СА: 18.1, 30.1) және барлық пациенттерде 19.7% (95% СА: 15.4, 24.6) құрады.

Барлық пациенттердің популяциясында RECIST v1.1 пайдалану арқылы ТБК бағалау бойынша толық жауап жиілігінің көрсеткіші 6.1% (95% СА: 3.7, 9.4) құрады. 2-ші когортада DOR медианасына PD-L1 экспрессияның қосалқы тобының кез келгенінде немесе барлық пациенттердің популяциясында қол жеткізілмеді, алайда PD-L1 экспрессиясы <1% (13.3 ай, 95% СА 4.2, NE) болған пациенттерде қол жеткізілді. 12 айдан кейін OS көрсеткіші барлық пациенттерде 37%-ды құрады.

IMvigor130 (W030070) зерттеуі: емделмеген жергілікті таралған немесе метастаздық уротелиальді карциномаға шалдыққан пациенттерде монотерапияда және платина негізіндегі препараттармен химиотерапиямен біріктірілімде атезолизумабты қолданудың III фазалы көп орталықты рандомизацияланған плацебо-бақыланатын зерттеуі

Өміршеңдік туралы бұрын жүргізілген деректерді талдау нәтижелері бойынша Деректерді мониторингілеу жөніндегі тәуелсіз комитеттің (iDMC) ұсынымдарын негізге ала отырып, монотерапияда атезолизумабпен емдеудің қосалқы тобына PD-L1 ісік экспрессиясы төмен (иммуногистохимиялық зерттеу нәтижелері бойынша PD-L1-ге оң реакцияны көрсеткен иммундық жасушалардың 5%-дан кем боялуы) пациенттерді жинау осы қосалқы топта жалпы өміршеңдік деңгейінің төмендеу фактісі расталғаннан кейін тоқтатылды. iDMC рандомизацияланып қойған және монотерапия тобында ем қабылдаған пациенттер үшін емді өзгертуге қатысты ешқандай ұсынымдар берген жоқ. Қандай да бір басқа өзгерістер енгізу ұсынылмады.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры

ӨҰЖЕО ерте сатыдағы адъювантты емі

IMpower010 (GO29527) зерттеуі: ӨҰЖЕО бар, операциялық араласымнан және құрамында платина бар препараттармен химиотерапиядан кейінгі пациенттердің қатысуымен III фазадағы рандомизацияланған зерттеу

Ашық көп орталықты рандомизацияланған III фазадағы GO29527 зерттеуі (IMpower010) ӨҰЖЕО IV (ісік ≥4 см) - IIIA сатысындағы (Халықаралық обырды бақылау одағы /Американың обыр сатысын анықтау жүйесі жөніндегі бірлескен комитеті, 7-ші

басылымына сәйкес) пациенттерді адьювантты емдеу үшін атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатымен жүргізілді.

Келесі іріктеу критерийлері емдік көрсетілімдерге енгізілген және 7-ші басылымның сатылау жүйесіне сәйкес II–IIIА сатысы бар пациенттердің популяциясын көрсететін қайталану қаупі жоғары пациенттерді анықтайды:

Ісік өлшемі ≥ 5 см; немесе кез келген өлшемдегі ісіктер N1 немесе N2; немесе кеуде құрылымдарына инвазияланатын ісіктер (тікелей париетальді плевраға, кеуде қабырғасына, диафрагмаға, диафрагмалық жүйкеге, медиастинальді плевраға, париетальді перикардқа, көкірекке, жүрекке, ірі тамырларға, трахеяға, қайтарма көмей жүйкесіне, өңешке, омыртқа денесіне, трахея бифуркациясына); немесе негізгі бронхты трахея бифуркациясынан < 2 см дистальді жерден зақымдайтын, бірақ бифуркацияны қамтымайтын ісіктер; немесе ателектазбен немесе бүкіл өкпенің обструкциялық пневмонитімен астасқан ісіктер; немесе бастапқы ісік сияқты дәл сол бөліктегі немесе басқа ипсилатеральді бөліктегі жеке түйіні (түйіндері) бар ісіктер.

Зерттеуге көкірекке, жүрекке, ірі тамырларға, трахеяға, қайтарма көмей жүйкесіне, өңешке, омыртқа денесіне, трахея бифуркациясына таралып өскен немесе басқа ипсилатеральді бөліктегі жеке түйіні (түйіндері) бар N2 ісіктері бар пациенттер қосылған жоқ.

Зерттеуге қосылған жалпы саны 1280 пациентте ісіктің толық резекциясы жүргізілді және олар цисплатин негізіндегі химиотерапияның 4 циклына дейін алу критерийлеріне сәйкес болды. Цисплатин негізіндегі химиотерапия сызбалары 6-кестеде сипатталған.

6-кесте. Адьювантты химиотерапия режимдері (IMpower010 зерттеуі)

Цисплатинге негізделген адьювантты химиотерапия: Цисплатин вена ішіне есептелген 75 мг/м ² дозада әр 21 күндік циклдың 1-ші күні келесі ем режимдерінің біреуімен бірге	Винорельбин 30 мг/м ² вена ішіне, 1 және 8 күндерде
	Доцетаксел 75 мг/м ² вена ішіне 1-ші күні
	Гемцитабин 1250 мг/м ² вена ішіне, 1 және 8 күндерде
	Пеметрексед 500 мг/м ² вена ішіне, 1-ші күні (жалпақ жасушалы емес)

Цисплатин негізіндегі химиотерапияны аяқтағаннан кейін (төрт циклға дейін) барлығы 1005 пациент атезолизумаб (А тобы) немесе ең жақсы демеуші ем (BSC, Best Supportive Care) (В тобы) алу үшін 1:1 қатынасында рандомизацияланды. Атезолизумаб 1200 мг бекітілген доза түрінде вена ішіне инфузия арқылы 16 цикл бойы әр 3 апта сайын немесе аурудың қайталануы немесе жол берілмейтін уыттылық пайда болғанша енгізілді. Рандомизация жынысы, аурудың сатысы, гистологиясы және PD-L1 экспрессиясы бойынша стратификацияланды.

Егер оларда анамнезде аутоиммундық аурулар болса; рандомизацияға дейін 28 күн ішінде тірі аттенуирленген вакцинамен иммунизациялау; рандомизацияға дейін 4 апта бойы жүйелі иммуностимуляторларды немесе 2 апта бойы жүйелі иммунодепрессанттарды енгізу болса, пациенттер шығарылып тасталды. Ісіктерді бағалау рандомизация фазасында және 1-циклдан кейінгі бірінші жылы 4 ай сайын, 1-ші күні, содан кейін бесінші жылға дейін 6 ай сайын, содан соң жыл сайын жүргізілді.

ITT-популяциядағы демографиялық және бастапқы ауру сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Орташа жасы 62 жасты құрады (26-дан 84 жасқа дейін), пациенттердің 67%-ы ерлер болды. Пациенттердің көпшілігі европеоидтық нәсілден (73%) болды, ал 24% – азиялықтар. Пациенттердің көпшілігі қазіргі немесе бұрын темекі шегетіндер (78%), ал пациенттердің бастапқы ECOG статусы 0 (55%) немесе 1 (44%) болды. Жалпы алғанда, 12% пациентте IB сатысы, 47%-ында – II сатысы және 41%-да – IIIА сатысы болды. VENTANA PD-L1 (SP263) жүргізілген талдау бойынша IЖ $\geq 1\%$ және $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен ісіктері бар пациенттердің пайызы сәйкесінше 55% және

26% құрады.

Тиімділіктің бастапқы көрсеткіші зерттеушінің бағалауы бойынша қайталанусыз өміршендік (DFS) болды. DFS рандомизация күнінен келесі оқиғалардың кез келгенінің пайда болу күніне дейінгі уақыт ретінде анықталды: аурудың бірінші құжатталған қайталануы, жаңа бастапқы ӨҰЖЕО немесе кез келген себептен өлім, қайсысы бұрын болғанына қарай. Тиімділіктің бастапқы мақсаты ІЖ $\geq 1\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар пациенттер популяциясындағы қайталанусыз өміршендікке баға беру болды. Тиімділіктің негізгі екіншілік мақсаттары ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар пациенттер популяциясындағы қайталанусыз өміршендікке баға беру және ITT-популяциядағы жалпы өміршендікке (OS) баға беру болды.

DFS аралық талдауын жүргізу кезінде зерттеу өзінің негізгі соңғы нүктесіне жетті. Бақылау уақытының медианасы шамамен 32 айды құрады. ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттерді (n=209) талдау кезінде BSC тобымен салыстырғанда атезолизумаб тобында қайталанусыз өміршендік көрсеткішінің клиникалық тұрғыда елеулі жақсаруы байқалды (7-кесте). DFS аралық талдауын жүргізу кезінде OS деректері толық емес болды: жалпы алғанда шамамен 16.3% өлім оқиғалары ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттер популяциясында тіркелді. OS зерттеушілік талдауы пациенттердің осы популяциясында BSC салыстырғанда стратификацияланған ҚА-мен 0.39 (95% СА: 0.18, 0.82) атезолизумабтың артықшылығын көрсетті.

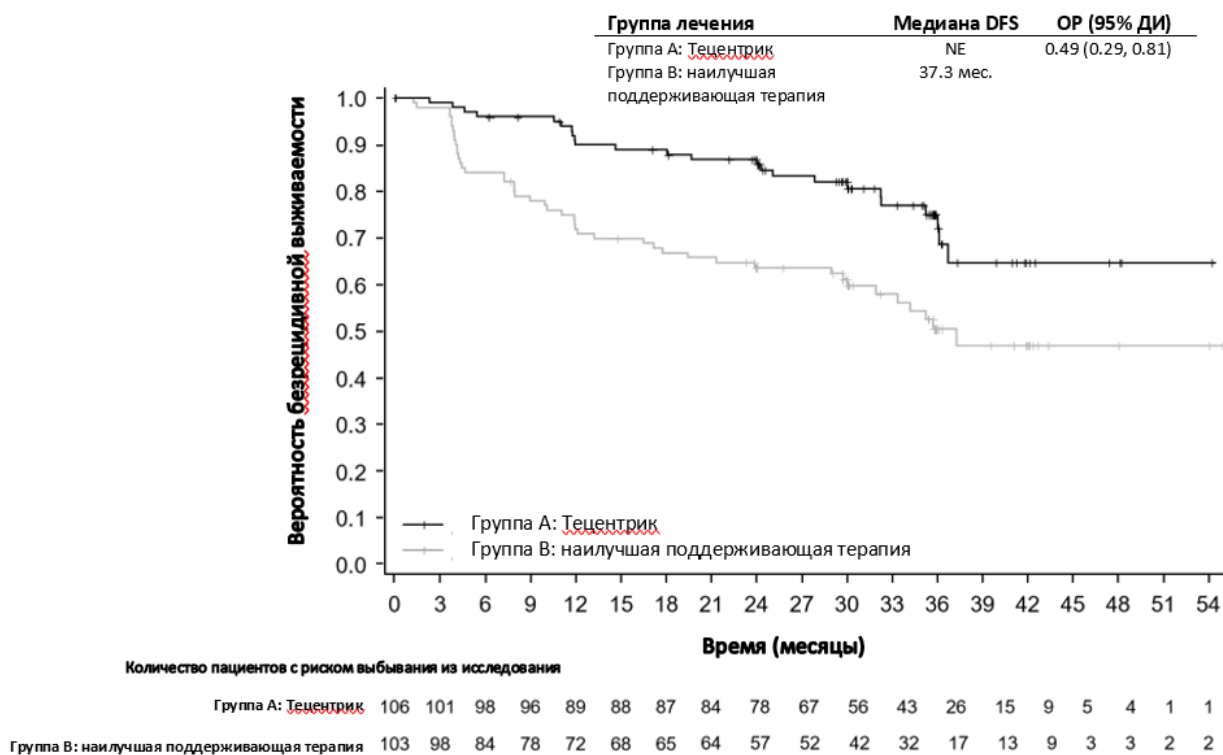
ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттер популяциясы үшін тиімділіктің шешуші нәтижелері 7-кестеде жинақтап көрсетілген. DFS үшін Каплан-Мейер қисығы 2-суретте ұсынылған.

7-кесте. ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттердегі тиімділікке шолу (IMpower010)

Тиімділіктің соңғы нүктесі	А тобы (Атезолизумаб)	В тобы (Ең жақсы демеуші ем)
Зерттеушінің бағасымен DFS	n = 106	n = 103
Жағдайлар саны (%)	24 (22.6%)	45 (43.7%)
DFS ұзақтығының медианасы (айлар)	NE	37.3
95% СА	NE, NE	30.1, NE
Стратификацияланған қауіптер қатынасы (95% СА)	0.49 (0.29, 0.81)	
3 жылдық DFS көрсеткіші (%)	75.1	50.4

DFS = қайталанусыз өміршендік; СА= сенімді аралық; NE = бағалауға жарамсыз

2-сурет: ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттердегі қайталанусыз өміршендіктің Каплан-Мейер қисығы (IMpower010)



BSC тобымен салыстырғанда атезолизумаб тобындағы қайталанусыз өміршеңдік көрсеткішінің жақсаруы байқалғаны ІЖ $\geq 50\%$ PD-L1 экспрессиясымен II–IIIА сатысындағы ауруы бар, EGFR мутациясы немесе ALK-транслокациясы жоқ пациенттер популяциясының алдын ала анықталған қосалқы топтарының көпшілігінде, оның ішінде жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО бар пациенттерде (стратификацияланбаған ҚҚ көрсеткіші 0.35, 95% СА: 0.18, 0.69; DFS медианасы 35.7 ай vs NE) және жалпақ жасушалы ӨҰЖЕО бар пациенттерде (стратификацияланбаған ҚҚ көрсеткіші 0.60, 95% СА: 0.29, 1.26; DFS медианасы 36.7 ай vs NE) рет-ретімен көрсетілді.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын емдеудің бірінші желісі

IMpower150 (GO29436) зерттеуі: бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған, метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде атезолизумабты паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде бевацизумабпен немесе онсыз қолданудың рандомизацияланған III фазадағы зерттеуі

Паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде бевацизумабпен немесе онсыз атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде III фазадағы ашық көп орталықты халықаралық рандомизацияланған IMpower150 зерттеуі жүргізілді.

Анамнезінде аутоиммундық аурулары бар пациенттер; рандомизацияға дейін 28 күн бойы тірі, аттенуирленген вакцина алған пациенттер; 4 апта бойы жүйелі иммуностимуляциялайтын препараттарды немесе рандомизацияға дейін 2 апта бойы жүйелі иммуносупрессиялық препараттарды алған пациенттер; мидағы белсенді немесе емделмеген метастаздары бар, кеуде қуысының ірі тамырларына ісік инфильтрациясы бар немесе рентгенография нәтижелерімен расталған өкпе каверналары бар пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Ісік үлгілерін бағалау алғашқы 48 апта ішінде әр 6 апта сайын 1 циклдың 1 күнінен кейін және одан әрі 9 апта сайын жүргізілді. Ісік үлгілері төменде сипатталған талдау үшін ісік жасушаларында (ІЖ) және ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушаларда (ИЖ) PD-L1 экспрессиясының қосалқы топтарын анықтау үшін бағаланды.

Зерттеуге 8-кестеде сипатталған емдеу сызбаларын алу үшін 1202 пациент қосылды және рандомизацияланды (1:1:1). Рандомизация жынысы, бауырдағы метастаздардың болуы

және ІЖ және ИЖ PD-L1 экспрессияның деңгейі бойынша стратификацияланған.

8-кесте. Венаішілік ем режимдері (IMpower150 зерттеуі)

Емдеу сызбасы	Индукция фазасы (21 күндік төрт немесе алты цикл)	Демеуші режим (21 күндік цикл)
А	Атезолизумаб ^а (1200 мг) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин ^с (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1200 мг)
В	Атезолизумаб ^а (1200 мг) + бевацизумаб ^д (15 мг/кг дене салмағы) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин ^с (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1200 мг) + бевацизумаб ^д (15 мг/кг дене салмағы)
С	Бевацизумаб ^д (15 мг/кг дене салмағы) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин ^с (AUC 6)	Бевацизумаб ^д (15 мг/кг дене салмағы)

^а Атезолизумаб зерттеушінің бағалауы бойынша клиникалық пайдасы жоғалғанға дейін енгізілді

^б Азиялық нәсілдегі/этностығы пациенттерде паклитакселдің бастапқы дозасы басқа елдердің пациенттерімен салыстырғанда Азия елдерінің пациенттерінде гематологиялық уыттылықтың анағұрлым жоғары деңгейіне байланысты 175 мг/м² құрады

^с Паклитаксел мен карбоплатин 4 немесе 6 цикл аяқталғанға дейін немесе аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін, қайсысы ертерек болатынына байланысты енгізілді

^д Бевацизумаб ауру үдегенге дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін енгізілді

Зерттелетін популяциядағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Жас медианасы 63 жасты құрады (ауқымы: 31-ден 90 жасқа дейін), пациенттердің 60%-ы ер адамдар болды. Пациенттердің көпшілігі еуропеидтық нәсіл өкілдері болды (82%). Пациенттердің шамамен 10%-ында анықталған EGFR геномдық мутациясы болған, 4%-да – ісіктердің расталған ALK-транслокациясы, 14%-ында зерттеуге енгізілген кезде бауырдағы метастаздар болған, пациенттердің көпшілігі талдау жүргізу кезінде немесе бұрын шылым шегушілер болған (80%). Зерттеуге қосу сәтінде ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 0 (43%) немесе 1 (57%) болды. Пациенттердің 51%-да ІЖ немесе ИЖ $\geq 1\%$ -ға PD-L1 экспрессия деңгейінің көрсеткіштері байқалды, 49%-да ІЖ немесе ИЖ-ға PD-L1 экспрессия деңгейінің көрсеткіштері $< 1\%$ құрады.

PFS түпкілікті талдауын жүргізу кезінде кейінгі бақылау кезеңінің медианасы 15.3 айды құрады. Бұрын тирозинкиназа тежегіштерімен ем алуға тиіс болған EGFR мутациялары немесе ALK-транслокациялары бар пациенттерді қоса, пациенттердің ITT-популяциясында, В тобында С тобымен салыстырғанда PFS көрсеткішінің клиникалық маңызды жақсаруы көрсетілді (ҚҚ 0.61, 95% СА: 0.52, 0.72; PFS медианасы 8.3 vs 6.8 ай).

OS аралық талдау жүргізу кезінде кейінгі бақылау кезеңінің медианасы 19.7 айды құрады. Осы зерттеудің негізгі нәтижелері, сондай-ақ пациенттердің ITT-популяциясындағы PFS жаңартылған талдау нәтижелері 7 және 8-кестелерде жинақталған. Пациенттердің ITT популяциясындағы OS бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы 3-суретте көрсетілген. 4-суретте ITT-пациенттер популяциясындағы және PD-L1 қосалқы топтарындағы OS нәтижелері жинақталған. Жаңартылған PFS нәтижелері де 5 және 6-суреттерде келтірілген.

9-кесте. Пациенттердің ITT-популяциясындағы жаңартылған тиімділік деректеріне шолу (IMpower150 зерттеуі)

	А тобы	В тобы	С тобы
Тиімділіктің соңғы нүктесі	(атезолизумаб+ паклитаксел+)	(атезолизумаб+ бевацизумаб+)	(бевацизумаб+ паклитаксел+)

	карбоплатин)	паклитаксел+ карбоплатин)	карбоплатин)
Екіншілік соңғы нүктелер [#]			
<i>Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)*</i>	n=402	n=400	n=400
Жағдайлар саны (%)			
PFS ұзақтығының медианасы (айлар)	330 (82.1%) 6.7	291 (72.8%) 8.4	355 (88.8%) 6.8
95% СА			
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші ^{‡^} (95% СА)	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
р-мәні ^{1,2}	0.91 (0.78, 1.06)	0.59 (0.50, 0.69)	-
12 айлық PFS (%)	0.2194	< 0.0001	-
	24	38	20
<i>Аралық талдау OS*</i>			
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	n= 402 206 (51.2%)	n=400 192 (48.0%)	n=400 230 (57.5%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	19.5	19.8	14.9
95% СА	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)	(17.4, 24.2)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші ^{‡^} (95% СА)	0.85 (0.71, 1.03)	0.76 (0.63, 0.93)	-
р-мәні ^{1,2}	0.0983	0.006	-
6-айлық OS (%)	84	85	81
12 айлық OS (%)	66	68	61
<i>Зерттеушінің бағалауы бойынша жалпы ең жақсы жауап ^{3*} (RECIST v1.1)</i>	n=401	n=397	n=393
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	163 (40.6%)	224 (56.4%)	158 (40.2%)
95% СА	(35.8, 45.6)	(51.4, 61.4)	(35.3, 45.2)
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	8 (2.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	155 (38.7%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
<i>Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR ^{3*} (RECIST v1.1)</i>	n=163	n=224	n=158
Медиана (айлар)	8.3	11.5	6.0
(95% СА)	(7.1, 11.8)	(8.9, 15.7)	(5.5, 6.9)

PFS және OS бастапқы соңғы нүктелері жабайы типтегі мутациялары бар (DT) ІТТ-популяцияларда талданды, яғни, EGFR геномдық мутациясы немесе ALK транслокациясы бар пациенттер шығарылды.

¹ Стратификацияланған логрангтік критерий негізінде

² Ақпараттық мақсатта; ІТТ-популяцияда В және С топтары, А және С топтары арасында иерархиялық тестілеудің алдын ала белгіленген тәртібі бойынша формальді салыстыруды жүргізілмеді

³ Толық және ішінара жауап беру кезіндегі жалпы ең жақсы жауап

[‡] Жынысы, бауырдағы метастаздардың және ІЖ мен ІЖ-де PD-L1 экспрессияның болуы бойынша стратификация

[^] С тобы – қауіптердің барлық қатынастары үшін салыстырмалы топ

* 2018 жылдың 22 қаңтарында клиникалық деректерді жинау аяқталған кезде жаңартылған

PFS талдауы және OS аралық талдауы

PFS, progression-free survival = үдеусіз өміршендік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктер кезіндегі жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы.

CA= сенімді аралық; DOR, duration of response = жауап беру ұзақтығы; OS, overall survival = жалпы өміршендік

10-кесте. Пациенттердің ITT- популяциясында А және В топтарындағы тиімділіктің жаңартылған салыстырмалы деректеріне шолу (IMpower150 зерттеуі)

Тиімділіктің соңғы нүктесі	А тобы (атезолизумаб+паклитаксел+карбоплатин)	В тобы (атезолизумаб+бевацизумаб+паклитаксел+карбоплатин)
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)*	n=402	n=400
Жағдайлар саны (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)
PFS ұзақтығының медианасы (айлар)	6.7	8.4
95% CA	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші ‡^(95% CA)	0.67 (0.57, 0.79) < 0.0001	
p-мәні ^{1,2}		
Аралық талдау OS*	n=402	n=400
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	19.5	19.8
95% CA	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші ‡^(95% CA)	0.90 (0.74, 1.10) 0.3000	
p-мәні ^{1,2}		

¹ Стратификацияланған логрангтік критерий негізінде

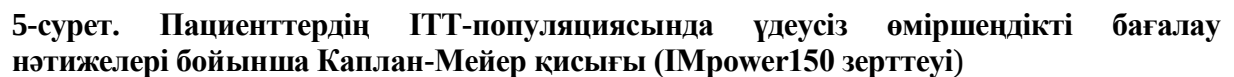
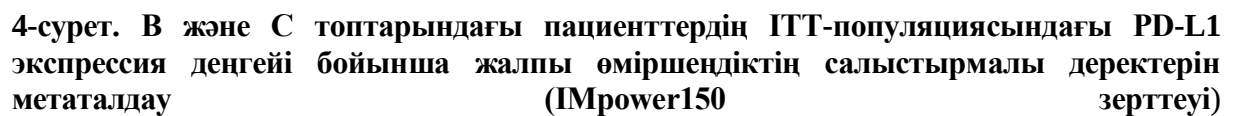
² Ақпараттық мақсатта; ITT-популяцияда А және В топтары арасында иерархиялық тестілеудің алдын ала белгіленген тәртібі бойынша салыстыру жүргізілген жоқ

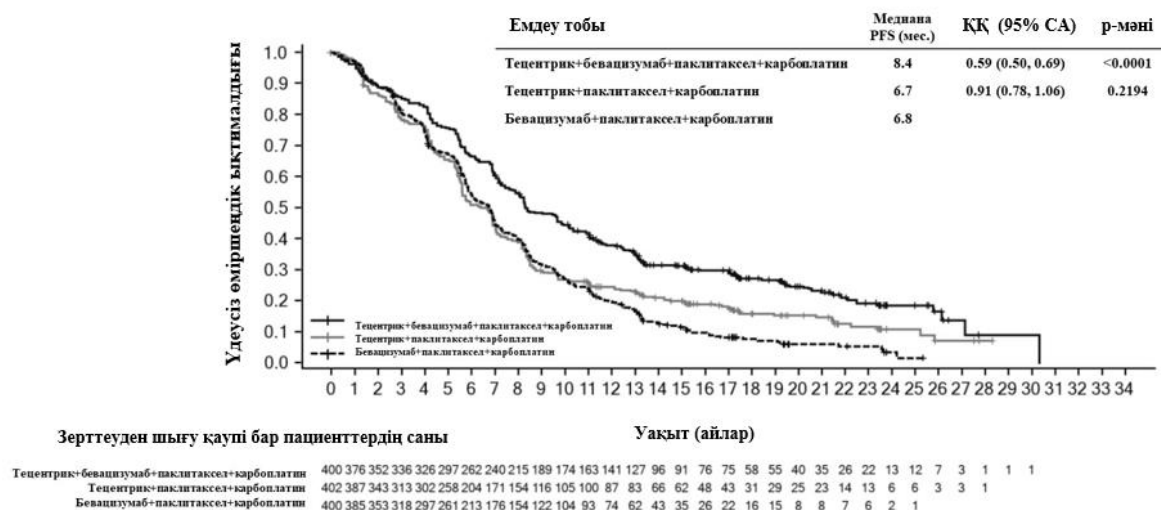
‡ Жынысы, бауырдағы метастаздардың болуы және ІЖ мен ІЖ-де PD-L1 экспрессияның деңгейі бойынша стратификация

* 2018 жылдың 22 қаңтарында клиникалық деректерді жинау аяқталған кезде жаңартылған PFS талдауы және OS аралық талдауы

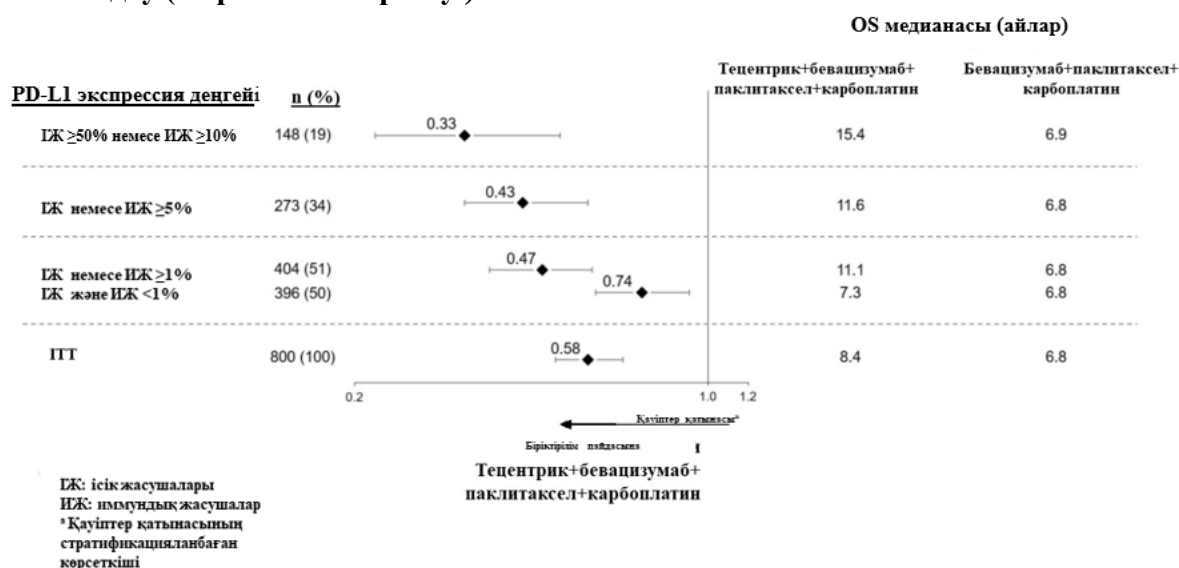
^ А тобы – қауіптердің барлық қатынастары үшін салыстырмалы топ

3-сурет. Пациенттердің ITT-популяциясындағы жалпы өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower150 зерттеуі)





6-сурет. В және С топтарындағы пациенттердің ITT-популяциясындағы PD-L1 экспрессия деңгейі бойынша үдеусіз өміршеңдіктің салыстырмалы деректерін метаталдау (IMpower150 зерттеуі)



В тобындағы қосалқы топтардың С тобымен салыстырғанда аралық талдауы EGFR мутациялары немесе ALK-транслокациялары бар пациенттерде (ҚҚ 0.54, 95% СА: 0.29, 1.03; OS медианасына қол жеткізілмеді vs 17.5 ай) және бауырдағы метастаздары бар пациенттерде (ҚҚ 0.52, 95% СА: 0.33, 0.82; OS медианасы 13.3 vs 9.4 ай) OS көрсеткішінің жақсарғанын көрсетті. Сондай-ақ, EGFR мутациясы немесе ALK транслокациясы бар пациенттерде (ҚҚ 0.55, 95% СА: 0.35, 0.87; PFS медианасы 10.0 vs 6.1 ай) және бауырдағы метастаздары бар пациенттерде (ҚҚ 0.41, 95% СА: 0.26, 0.62; PFS медианасы 8.2 vs 5.4 ай) PFS көрсеткішінің жақсарғанын көрсетті. OS бағалау нәтижелері тиісінше <65 және ≥65 жастағы пациенттерде ұқсас болды. ≥75 жастағы пациенттер туралы деректер өте шектеулі, осы популяцияда препаратты қолдану туралы қорытынды жасау мүмкін емес. Барлық қосалқы топтарды талдау үшін жеке статистикалық тестілеу жоспарланбаған.

IMpower130 (GO29537) зерттеуі: бұрын химиотерапия препараттарын алмаған, метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде атезолизумабты наб-паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде қолданудың III фазадағы рандомизацияланған зерттеуі

Наб-паклитакселмен және карбоплатинмен біріктірілімде атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған метастаздық жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде GO29537 (IMpower130) III

фазадағы ашық рандомизацияланған зерттеуі жүргізілді. EGFR мутациясы немесе ALK транслокациясы бар пациенттер тирозинкиназа тежегіштерімен алдын ала емделуі тиіс болды.

Аурудың кезеңдері Американдық обыр ауруын зерттеу жөніндегі біріккен комитеттің (AJCC) жіктеуіне, 7-нұсқа сәйкес анықталды. Анамнезінде аутоиммундық аурулары бар пациенттер; рандомизацияға дейін 28 күн бойы тірі, аттенуирленген вакцина алған пациенттер; 4 апта бойы иммуностимуляциялайтын препараттар немесе рандомизацияға дейін 2 апта бойы жүйелі иммуносупрессиялық препараттар алған пациенттер; ОЖЖ-да белсенді немесе емделмеген метастаздары бар пациенттер зерттеуден шығарылды. Бұрын CD137 агонистерімен немесе бақылау иммундық нүктелерін (анти-PD-1 және анти-PD-L1 емдік антиденелер) бөгейтін препараттармен ем қабылдаған пациенттер зерттеуге енгізілмеген. Алайда, бұрын антицитоутты Т-лимфоцитпен астасқан 4-типті антиген (CTLA-4) тежегіштерімен емделген пациенттер егер соңғы доза рандомизациядан кем дегенде 6 апта бұрын алынса және емдеумен байланысты иммунитетке байланысты күрделі жағымсыз реакциялар болмаса (NCI CTCAE сәйкес 3 және 4-дәреже), зерттеуге енгізілуі мүмкін болды. Ісіктерді бағалау алғашқы 48 аптаның ішінде әр 6 апта сайын 1 циклден кейін, содан соң әр 9 апта сайын жүргізілді. Ісік үлгілері ісік жасушаларында (ІЖ) және ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушаларда (ИЖ) PD-L1 экспрессиясының деңгейіне бағаланды, нәтижелері төменде сипатталған талдаулар үшін PD-L1 экспрессиясының деңгейі бойынша қосалқы топтарды анықтау үшін пайдаланылды.

EGFR генінде мутациясы немесе ALK-транслокациясы бар пациенттерді қоса алғанда, пациенттер зерттеуге енгізілді және 11-кестеде сипатталған емдеу режимдерінің бірін алу үшін 2:1 қатынасында рандомизацияланды. Рандомизация жынысы, бауырдағы метастаздардың болуы және ІЖ және ИЖ PD-L1 экспрессиясының деңгейі бойынша стратификацияланған. В емдеу сызбасын алған пациенттер ауруы үдегеннен кейін атезолизумабпен монотерапияға ауысуы мүмкін.

11-кесте. Венаішілік ем режимдері (IMpower130 зерттеуі)

Емдеу схемасы	Индукция фазасы (21 күндік төрт немесе алты цикл)	Демеуші режим (21 күндік цикл)
А	Атезолизумаб (1200 мг) ^а + наб- паклитаксел (100 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Атезолизумаб (1200 мг) ^а
В	Наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Ең жақсы демеуші ем немесе пеметрексед

^а Атезолизумаб зерттеушінің бағалауына сәйкес клиникалық пайдасы жоғалғанға дейін енгізілді

^б Наб-паклитаксел әр циклдың 1, 8 және 15 күндері енгізілді

^с Наб-паклитаксел мен карбоплатин 4-6 цикл аяқталғанға дейін немесе ауру үдегенге дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін, қайсысы ерте келетініне байланысты енгізілді

Зерттелетін популяциядағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары (жабайы типтегі мутациясы бар ІТТ-популяция, n=679) емдеудің екі тобында да жақсы теңдестірілді. Жас медианасы 64 жасты құрады (ауқымы: 18-ден 86 жасқа дейін). Пациенттердің көпшілігі ерлер (59%) және еуропеоидтық нәсілдің өкілдері (90%) болды. Емдеу басталғанға дейін пациенттердің 14.7%-ында бауырдағы метастаздар болған, пациенттердің көпшілігі шылым шеккен немесе бұрын шылым шеккен (90%). Пациенттердің көпшілігінде ECOG шкаласы бойынша жалпы жағдай көрсеткіші 1 (59%) және PD-L1 экспрессия деңгейі <1% құрады (шамамен 52%). В тобында жауабы бар

(ауруды тұрақтандыру, индукциялық емге ішінара жауап немесе толық жауап) 107 пациенттің 40-ы пеметрекседпен демеуші ем алды.

Бастапқы талдау EGFR геніндегі мутация немесе ALK транслокациясы бар пациенттерді қоспағанда, барлық пациенттерде жүргізілді (жабайы типтегі мутациясы бар ITT-популяция, n=679). Кейінгі бақылау кезеңіндегі өміршеңдік медианасы 18.6 айды құрады, бақылау тобымен салыстырғанда атезолизумаб, наб-паклитаксел және карбоплатин тобындағы OS және PFS көрсеткіштерінің жақсаруы көрсетілді. Негізгі нәтижелер 12-кестеде жинақталған және OS және PFS бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисықтары сәйкесінше 7 және 9-суреттерде көрсетілген. PD-L1 экспрессиясы бойынша OS және PFS зерттеу нәтижелері сәйкесінше 8 және 10-суреттерде көрсетілген. Бауырдағы метастаздары бар пациенттерде атезолизумаб, наб-паклитаксел және карбоплатин тобындағы PFS немесе OS көрсеткіштері наб-паклитаксел және карбоплатинмен салыстырғанда жақсаруды көрсеткен жоқ (ҚҚ 0.93, 95% СА: сәйкесінше 0.59, 1.47 PFS үшін және 1.04, 95% СА: 0.63, 1.72 OS үшін).

Паб-паклитаксел және карбоплатин тобындағы пациенттердегі 7.3%-бен салыстырғанда наб-паклитаксел және карбоплатин тобында пациенттердің 59%-ы ауру үдегеннен кейін ісікке қарсы иммунотерапияны алды, оған айқаспалы емдеу ретінде атезолизумаб (барлық пациенттердің 41%) енгізілді.

Кейінгі бақылаудың ұзақ кезеңімен зерттеу талдауында (медиана: 24.1 ай) екі топтағы OS медианасы бастапқы талдау нәтижелерімен салыстырғанда өзгерген жоқ, ҚҚ =0.82 (95% СА: 0.67, 1.01).

12-кесте. Бастапқы талдауда алынған IMpower130 зерттеуіндегі тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (жабайы типтегі мутациясы бар ITT-популяция)

Тиімділіктің соңғы нүктелері	А тобы Атезолизумаб + наб- паклитаксел + карбоплатин	В тобы наб-паклитаксел + карбоплатин
Біріктірілген соңғы нүктелер		
OS	n=451	n=228
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	18.6	13.9
95% СА	(16.0, 21.2)	(12.0, 18.7)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [†] (95% СА)	0.79 (0.64, 0.98)	
p-мәні	0.033	
12 айлық OS (%)	63	56
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	347 (76.9%)	198 (86.8%)
PFS кезеңі ұзақтығының медианасы (айлар)	7.0	5.5
95% СА	(6.2, 7.3)	(4.4, 5.9)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [†] (95% СА)	0.64 (0.54, 0.77)	
p-мәні	<0.0001	
12 айлық PFS (%)	29%	14%

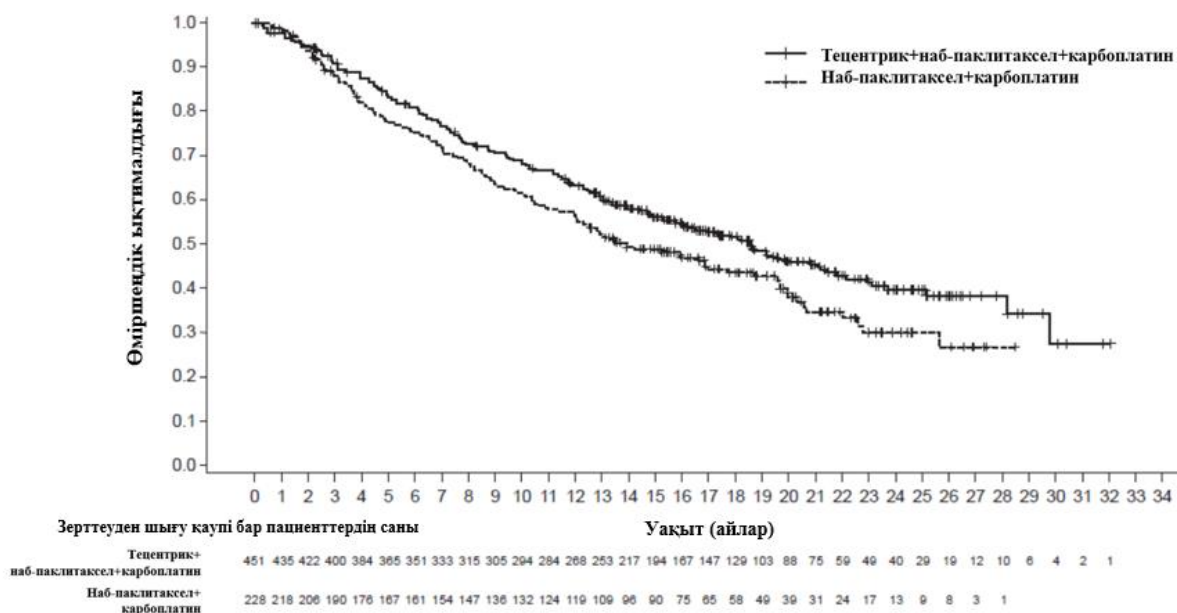
Басқа соңғы нүктелері		
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Жауабы расталған пациенттер саны (%)	220 (49.2%)	72 (31.9%)
95% СА	(44.5, 54.0)	(25.8, 38.4)
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	11 (2.5%)	3 (1.3%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	209 (46.8%)	69 (30.5%)
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Медиана (айлар)	8.4	6.1
95% СА	(6.9, 11.8)	(5.5, 7.9)

‡ Жынысы мен ІЖ және ІЖ-ға PD-L1 экспрессия деңгейі бойынша стратификация

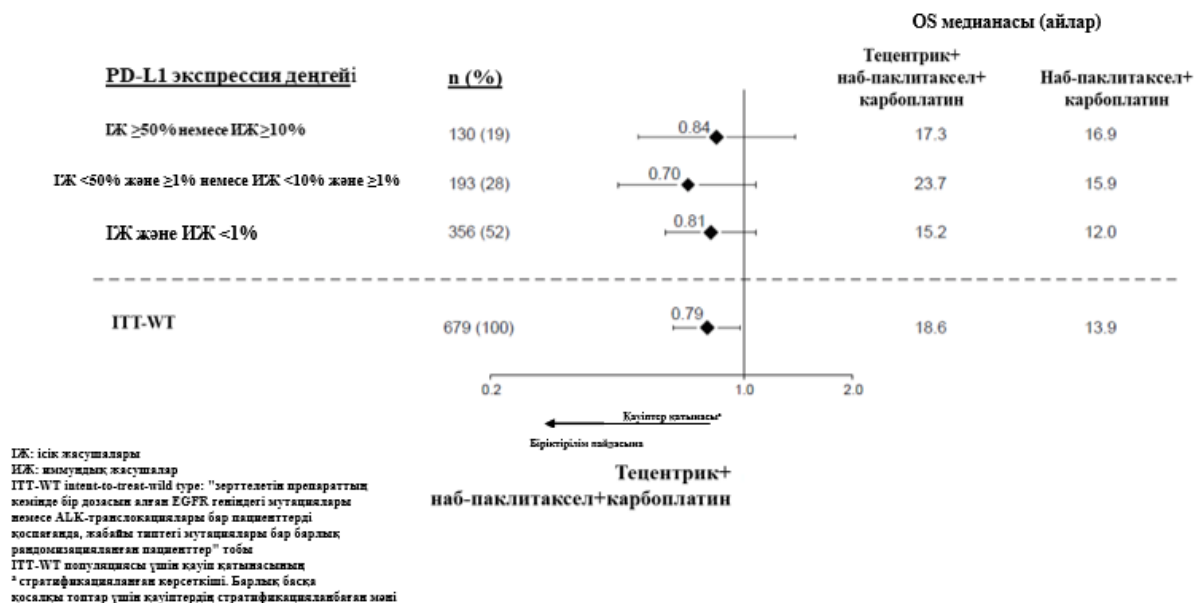
[^] Расталған ORR және DOR - зерттеудің соңғы нүктелері

PFS, progression-free survival = үдеусіз өміршендік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы; СА= сенімді аралық; ORR, objective response rate = объективті жауаптың жиілігі; DOR, duration of response = жауап беру ұзақтығы; OS, overall survival = жалпы өміршендік

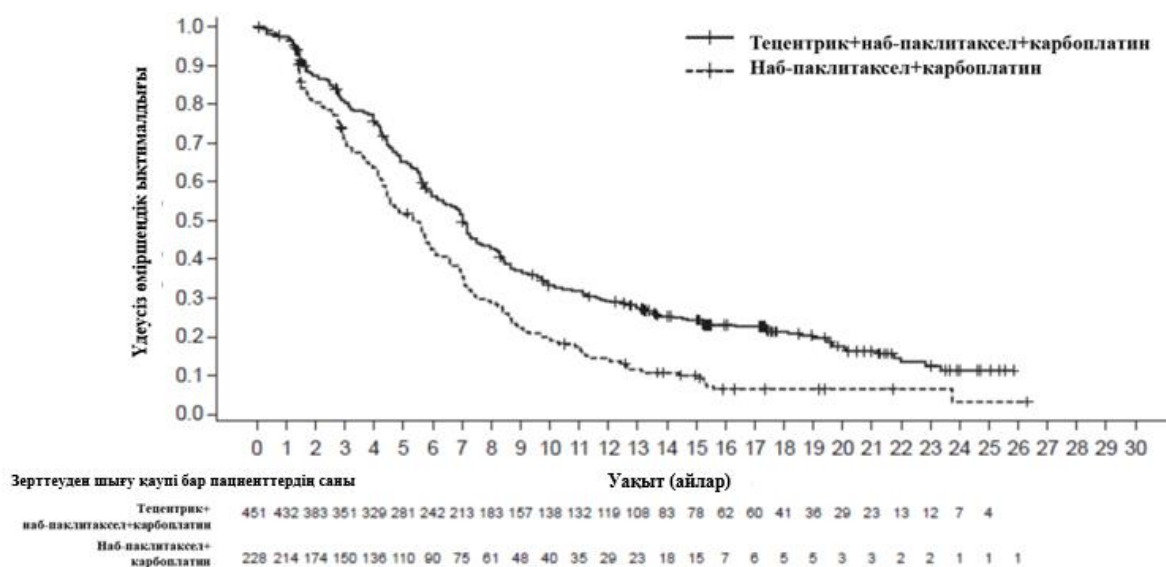
7-сурет. Жалпы өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower130 зерттеуі)



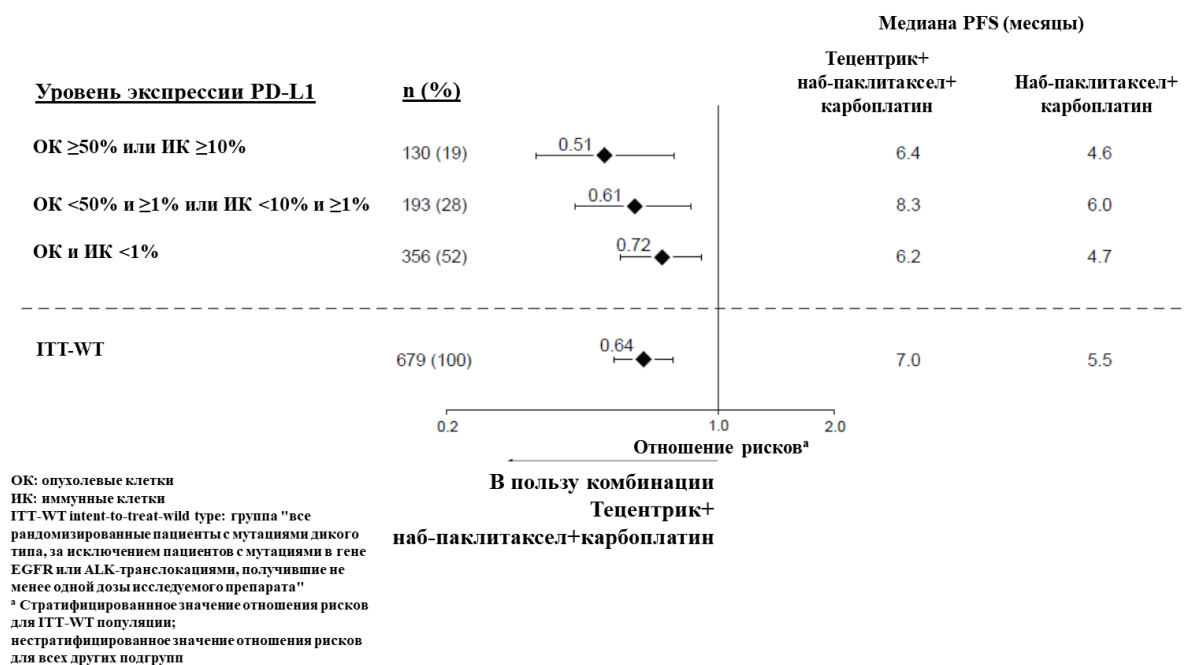
8-сурет. PD-L1 экспрессиясы деңгейі бойынша жалпы өміршендік мета-талдауы (IMpower130 зерттеуі)



9-сурет. Үдеусіз өміршеңдікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower130 зерттеуі)



10-сурет. PD-L1 экспрессиясы деңгейі бойынша үдеусіз өміршеңдікті мета-талдау (IMpower130 зерттеуі)



PD-L1 экспрессиясы деңгейі

Медианасы (айлар)

ІЖ: ісік жасушалары

ИЖ: иммундық жасушалар

ITT-WT - intent-to-treat-wild type = "EGFR генінде мутациялары бар немесе ALK-транслокациялары бар, зерттелуші препараттың кемінде бір дозасын алған пациенттерді қоспағанда барлық рандомизацияланған пациенттер" тобы.

^aITT-WT популяция үшін қауіптер арақатынасының стратификацияланған көрсеткіші барлық басқа қосалқы топтар үшін қауіптер арақатынасының стратификацияланбаған көрсеткіші

Қауіптердің арақатынасы

Тецентрик+наб-паклитаксел+карбоплатин біріктірілімінің пайдасына

IMpower110 (GO29431) зерттеуі: бұрын химиотерапия препараттарын алмаған метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде III фазадағы рандомизацияланған зерттеу

Бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін III фазадағы ашық көп орталықты рандомизацияланған IMpower110 зерттеуі жүргізілді. Пациенттерде ІЖ-ға PD-L1 экспрессиясы ≥1% (ІЖ PD-L1 қатысты боялған ≥1% жасуша ісігінің ауданы) немесе VENTANA PD-L1 (SP142) талдау нәтижелері бойынша бағаланған ИЖ PD-L1 қатысты боялған ≥1% ісік ауданы болды.

Атезолизумаб (А тобы) немесе химиотерапия (В тобы) алу үшін барлығы 572 пациент 1:1 қатынасында рандомизацияланды. Атезолизумаб зерттеушінің бағалауы бойынша клиникалық әсері жоғалған немесе қолайсыз уыттылық белгілері дамыған сәтке дейін әрбір 3 апта сайын 1200 мг белгіленген дозада вена ішіне енгізілді. Химиотерапия режимдері 13-кестеде сипатталған. Рандомизация жынысы, ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші, гистологиялық көрсеткіштер және ІЖ мен ИЖ-ға PD-L1 экспрессия деңгейі бойынша стратификацияланған.

13-кесте. Венаішілік химиотерапия режимдері (IMpower110 зерттеуі)

Емдеу сызбасы	Индукция фазасы (21 күндік төрт немесе алты цикл)	Демеуші режим (21 күндік цикл)
---------------	---	-----------------------------------

В (Жалпақ жасушалы емес)	Цисплатин ^a (75 мг/м ²) + пеметрексед ^a (500 мг/м ²) НЕМЕСЕ карбоплатин ^a (AUC 6) + пеметрексед ^a (500 мг/м ²)	Пеметрексед ^{b,d} (500 мг/м ²)
В (Жалпақ жасушалы)	Цисплатин ^a (75 мг/м ²) + гемцитабин ^{a,c} (1250 мг/м ²) НЕМЕСЕ карбоплатин ^a (AUC 5) + гемцитабин ^{a,c} (1000 мг/м ²)	Ең жақсы симптоматикалық ем ^d

^a Цисплатин, карбоплатин, пеметрексед және гемцитабин 4-6 цикл аяқталғанға дейін немесе аурудың үдеуіне немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін енгізілді

^b Пеметрексед әр 21 күн сайын немесе аурудың үдеуіне немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін демеуші режимде енгізілді

^c Гемцитабин әр цикльдың 1 және 8 күндерінде енгізілді

^d Пациенттердің бақылау тобынан (құрамында платина бар препараттармен химиотерапия) атезолизумаб тобына (А тобы) ауысуына жол берілмеді.

Анамнезінде аутоиммундық аурулары бар пациенттер; рандомизацияға дейін 28 күн бойы тірі аттенуирленген вакцина алған пациенттер; рандомизацияға дейін 4 апта бойы жүйелі иммуностимуляциялайтын препараттар немесе рандомизацияға дейін 2 апта бойы жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттар алған пациенттер; ОЖЖ-да белсенді немесе емделмеген метастаздары бар пациенттер зерттеуден шығарылды. Ісіктерді бағалау алғашқы 48 аптаның ішінде әр 6 апта сайын 1 цикльдың 1 күнінен кейін, содан соң әр 9 апта сайын жүргізілді.

EGFR генінде мутациялар немесе ALK-транслокация жоқ ІЖ-да PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ немесе ІЖ $\geq 1\%$ болған пациенттерде (n=554) аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілді. Жас медианасы 64.5 жасты құрады (ауқымы: 30-дан 87 жасқа дейін), пациенттердің 70%-ы ер адамдар болды. Пациенттердің көпшілігі еуропеоидтық нәсіл өкілдері болды (84%), 14% - азиялық нәсіл өкілдері. Пациенттердің көпшілігі шылым шеккендер немесе бұрын темекі шеккен (87%), ECOG шкаласы бойынша жалпы жағдайдың көрсеткіші 0 (36%) немесе 1 (64%) құраған. Жалпы, пациенттердің 69%-ында өкпенің жалпақ жасушалы емес обыр, пациенттердің 31%-ында жалпақ жасушалы болған. EGFR генінде мутациялар немесе ALK-транслокациялар жоқ PD-L1 (ІЖ-ға PD-L1 $\geq 50\%$ немесе ІЖ-ға $\geq 10\%$) экспрессиясының деңгейі жоғары пациенттерде (n=205) аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары жалпы алғанда популяцияны анағұрлым кең зерттеу үшін репрезентативті болды және емдеу топтары арасында теңдестірілді.

Бастапқы соңғы нүкте жалпы өміршендік деңгейі (OS) болды. EGFR геніндегі мутациялармен немесе ALK-транслокациялармен (n=205) пациенттерді қоспағанда, PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары пациенттерде OS аралық талдау кезінде химиотерапиямен (В тобы) (ҚҚ 0.59, 95% СА: 0.40, 0.89; OS медианасы 20.2 ай vs 13.1 ай) салыстырғанда атезолизумаб (А тобы) қабылдау үшін рандомизацияланған пациенттерде екі жақты р-мәні 0.0106 болған OS көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсаруы көрсетілді. PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары пациенттерде кейінгі бақылау кезеңінде өміршендік медианасы 15.7 айды құрады.

Осы пациенттерді ұзағырақ бақылау кезеңімен (медиана: 31.3 ай) OS зерттеу талдауында, атезолизумаб тобындағы OS медианасы OS бастапқы аралық талдауымен (20.2 ай) салыстырғанда өзгерген жоқ және химиотерапия тобы үшін 14.7 айды құрады (ҚҚ 0.76, 95% СА: 0.54, 1.09). Зерттеу талдауының негізгі нәтижелері 14-кестеде жинақталған. PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары пациенттерде OS және PFS бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисықтары 11 және 12-суреттерде ұсынылған. Атезолизумаб тобында (16/107, 15.0%) химиотерапия тобымен салыстырғанда (10/98, 10.2%)

пациенттердің басым бөлігінде алғашқы 2.5 ай ішінде өлім жағдайлары тіркелген. Ерте өлім-жітіммен байланысты спецификалық фактор(лар) анықталған жоқ.

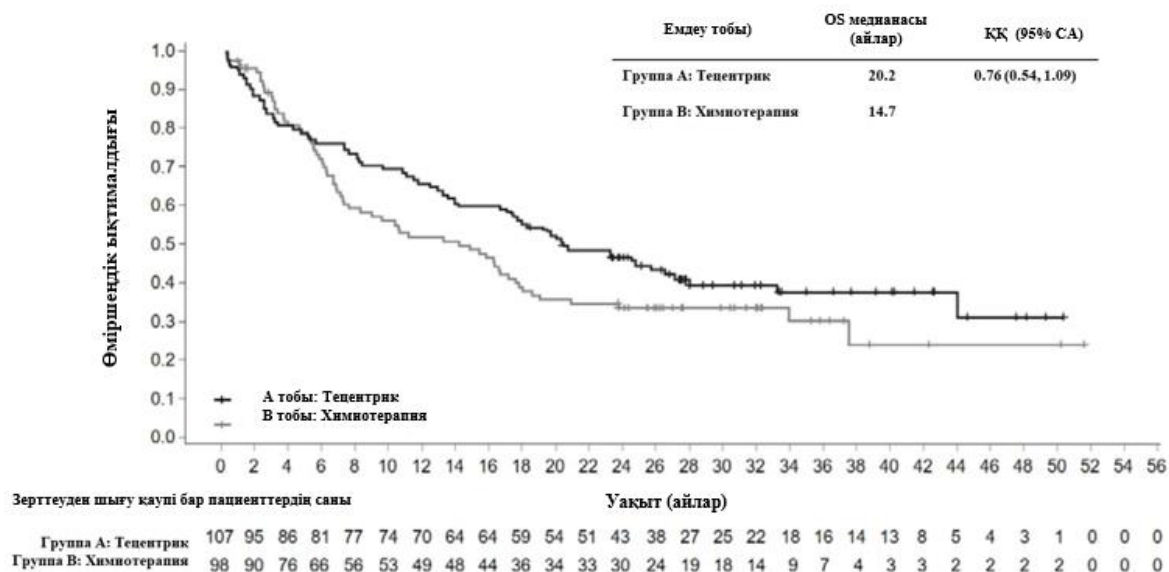
14-кесте. ІЖ-да PD-L1 экспрессия деңгейі жоғары $\geq 50\%$ немесе ИЖ $\geq 10\%$ пациенттерде тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (IMpower110 зерттеуі)

Тиімділіктің соңғы нүктелері	А тобы (атезолизумаб)	В тобы (химиотерапия)
Бастапқы соңғы нүкте		
Жалпы өміршеңдік	n=107	n=98
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	64 (59.8%)	64 (65.3%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	20.2	14.7
95% СА	(17.2, 27.9)	(7.4, 17.7)
Қауіп қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.76 (0.54, 1.09)	
12 айлық OS (%)	66.1	52.3
Екіншілік соңғы нүктелері		
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)	n=107	n=98
Жағдайлар саны (%)	82 (76.6%)	87 (88.8%)
PFS кезеңі ұзақтығының медианасы (айлар)	8.2	5.0
95% СА	(6.8, 11.4)	(4.2, 5.7)
Қауіп қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.59 (0.43, 0.81)	
12 айлық PFS (%)	39.2	19.2
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST v1.1)	n=107	n=98
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	43 (40.2%)	28 (28.6%)
95% СА	(30.8, 50.1)	(19.9, 38.6)
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	1 (0.9%)	2 (2.0%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	42 (39.3%)	26 (26.5%)
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR (RECIST 1.1)	n=43	n=28
Медиана (айлар)	38.9	8.3
95% СА	(16.1, NE)	(5.6, 11.0)

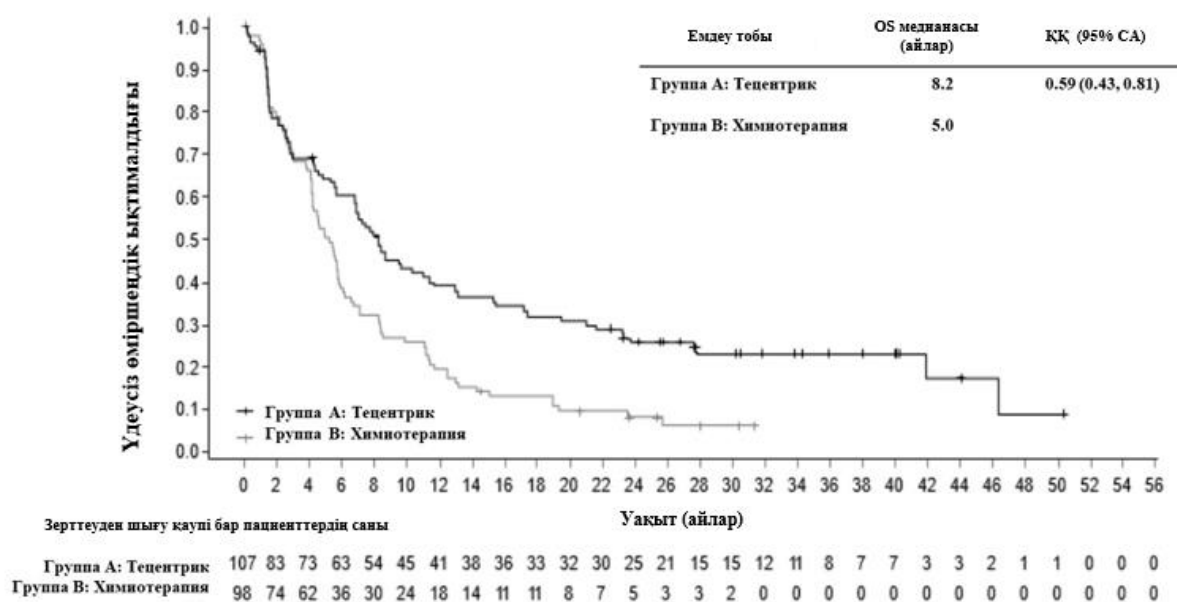
[‡] Жынысы және ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші бойынша стратификация (0 vs 1)

PFS, Progression-Free Survival = үдеусіз өміршеңдік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы; СА= сенімді аралық; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; DOR, Duration of Response = жауап беру ұзақтығы; OS, Overall Survival = жалпы өміршеңдік, NE = бағалауға жарамсыз

11-сурет. ІЖ-да PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары $\geq 50\%$ немесе ИЖ-да $\geq 10\%$ пациенттерде жалпы өміршеңдік деңгейін бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower110 зерттеуі)



12-сурет. ІЖ-да PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары $\geq 50\%$ немесе ІЖ-да $\geq 10\%$ пациенттерде үдеусіз өміршеңдікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower110 зерттеуі)



Атезолизумаб тобындағы OS көрсеткішінің химиотерапия тобымен салыстырғанда байқалған жақсаруы PD-L1 экспрессиясының деңгейі жоғары пациенттердің барлық қосалқы топтарында, оның ішінде жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО бар (ҚҚ 0.62, 95% СА: 0.40, 0.96; OS медианасы 20.2 vs 10.5 ай) пациенттер мен жалпақ жасушалы ӨҰЖЕО (ҚҚ 0.56, 95% СА: 0.23, 1.37; OS медианасына қол жеткен жоқ vs 15.3 ай) бар пациенттерде дәйекті түрде көрсетілді. ≥ 75 жастағы пациенттер және ешқашан шылым шекпеген пациенттер туралы деректер өте шектеулі, осы популяцияда препаратты қолдану туралы қорытынды жасау мүмкін емес.

ӨҰЖЕО емдеудің екінші желісі

ОАК зерттеуі (G028915): бұрын химиотерапия алған жергілікті таралған немесе метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттердің қатысуымен III фазадағы рандомизацияланған зерттеу

ОАК III фазасының ашық көп орталықты халықаралық рандомизацияланған зерттеуі құрамында платина бар препараттарды қолдану арқылы емдеу кезінде немесе одан кейін

үдеген жергілікті таралған немесе метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде доцетакселмен салыстырғанда атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында жүргізілді.

Анамнезінде аутоиммундық аурулары бар пациенттер; мидағы белсенді немесе стероидке тәуелді метастаздары бар пациенттер; зерттеуге енгізілгенге дейін 28 күн ішінде тірі, аттенуирленген вакцина алған пациенттер; 4 апта бойы жүйелі иммуностимуляциялаушы препараттарды немесе зерттеуге қосқанға дейін 2 апта бойы жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттарды алған пациенттер зерттеуден шығарылды. Ісік үлгілерін бағалау алғашқы 36 апта ішінде әр 6 апта сайын және одан әрі 9 апта сайын жүргізілді. Ісік үлгілері ІЖ мен ІЖ-да PD-L1 экспрессия деңгейіне проспективті түрде бағаланды.

Зерттеуге жалпы саны 1225 пациент енгізілді, талдау жоспарына сәйкес алғашқы 850 рандомизацияланған пациент тиімділіктің бастапқы талдауына енгізілді. Рандомизация ІЖ-да PD-L1 экспрессия статусы, алдыңғы химиотерапия циклдарының саны және гистологиялық көрсеткіштер бойынша стратификацияланды. Науқастар атезолизумаб немесе доцетаксел қабылдауға рандомизацияланды (1:1).

Атезолизумаб әр 3 апта сайын 1200 мг белгіленген дозада вена ішіне енгізілді. Дозасын төмендетуге жол берілмеді. Пациенттер зерттеушінің критерийлері бойынша клиникалық пайдасын жоғалтқанға дейін ем алды. Доцетаксел ауру үдегенге дейін әрбір 3 апталық циклдың 1-ші күніне 75 мг/м² дозада вена ішіне енгізілді. Ем қабылдаған барлық пациенттерде емдеу ұзақтығының медианасы доцетаксел тобында 2.1 айды және атезолизумаб тобында 3.4 айды құрады.

Бастапқы талдау популяциясындағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Жас медианасы 64 жасты құрады (ауқымы: 33-тен 85 жасқа дейін), пациенттердің 61%-ы еркек жыныс өкілдері болды. Пациенттердің көпшілігі еурпеоидтық нәсіл болды (70%). Пациенттердің шамамен төрттен үшінде ісіктің жасушадан тыс қосалқы типі анықталды (74%), 10%-да бұрын EGFR мутациясы анықталған, 0.2%-да ALK-транслокация расталған, зерттеу басталған кезде 10%-да ОЖЖ-дегі метастаздар болған, бұл ретте пациенттердің көпшілігі зерттеуге қосылған кезде немесе бұрын шылым шегушілер (82%) болған. ECOG шкаласы бойынша бастапқы деңгейдегі жалпы жағдай көрсеткіші 0 (37%) немесе 1 (63%) құрады. Бұрын пациенттердің 75%-ы құрамында платина бар препараттармен емдеудің бір ғана курсы алды.

Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі OS болды. Осы зерттеудің негізгі нәтижелері (өміршендікке қатысты кейінгі бақылау кезеңінің медианасы - 21 ай) 15-кестеде жинақталған. Пациенттердің ITT-популяциясындағы OS бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисықтары 13-суретте келтірілген. 14-суретте ІЖ мен ІЖ-дағы <1% PD-L1 экспрессиясын қоса алғанда, барлық қосалқы топтардағы OS тұрғысынан атезолизумабтың артықшылығын көрсететін пациенттердің ITT-популяциясындағы және PD-L1 OS бағалау нәтижелері келтірілген.

15-кесте. Алғашқы талдау популяциясындағы тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (барлық пациенттер)* (ОАК зерттеуі)

Тиімділіктің соңғы нүктесі	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
<i>Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі</i>		
OS		
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	271 (64%)	298 (70%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	13.8	9.6
95% СА	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)

Қауіптер қатынасының стратификацияланған [‡] көрсеткіші (95% CA) ***	0.73 (0.62, 0.87)	
p-мәні	0.0003	
12 айлық OS (%) ***	218 (55%)	151 (41%)
18 айлық OS (%) ***	157 (40%)	98 (27%)
Екіншілік соңғы нүктелері		
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1)		
Жағдайлар саны (%)	380 (89%)	375 (88%)
PFS ұзақтығының медианасы (айлар)	2.8	4.0
95% CA	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші (95% CA)	0.95 (0.82, 1.10)	
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST v1.1)		
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CA	(10.5, 17.3)	(10.3, 17.0)
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR (RECIST v1.1)	n=58	n=57
Медиана (айлар)	16.3	6.2
95% CA	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)

CA= сенімді аралық; DOR, Duration of Response = жауаптың ұзақтығы; NE = бағалауға жарамсыз; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; OS, Overall Survival = жалпы өміршендік; PFS, Progression-Free Survival = үдеусіз өміршендік; RECIST = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы.

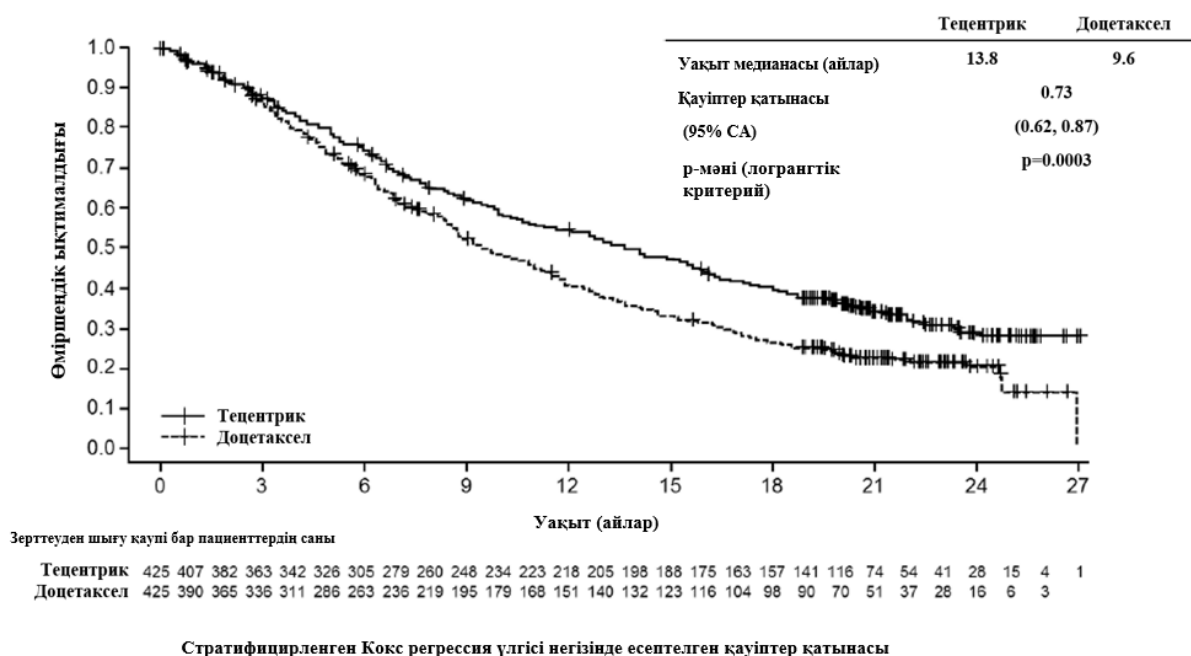
* Бастапқы талдау популяциясы алғашқы 850 рандомизацияланған пациенттерден тұрды

[‡] Рандомизация ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті жасушалардағы PD-L1 экспрессияның статусы, бұрын алынған химиотерапия циклдарының саны және гистологиялық зерттеу нәтижелері бойынша стратификацияланған

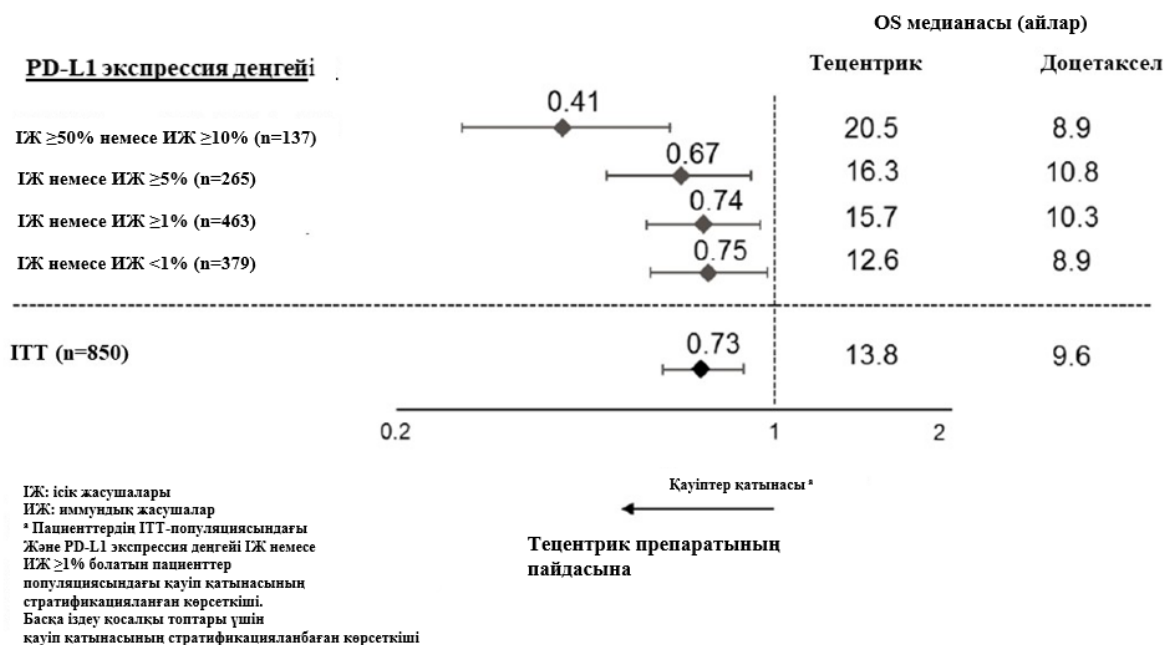
** Стратификацияланған логрангтік критерийді ескере отырып

*** Каплан-Мейер әдісі пайдаланылған бағалау бойынша

13-сурет. Бастапқы талдау популяциясының жалпы өміршендігін бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (барлық пациенттер) (ОАК зерттеуі)



14-сурет. Бастапқы талдау популяциясындағы PD-L1 экспрессиясын ескере отырып, жалпы өміршеңдікті метаталдау (ОАК зерттеуі)



Атезолизумабты қолдану кезінде доцетакселмен салыстырғанда OS көрсеткішінің жақсаруы жалпақ жасушалы емес ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде де (ҚҚ 0.73, 95% СА: 0.60, 0.89; OS медианасы 15.6 vs 11.2 ай: сәйкесінше атезолизумаб және доцетаксел үшін), жалпақ жасушалы ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттерде де (ҚҚ 0.73, 95% СА: 0.54, 0.98; OS медианасы 8.9 vs 7.7 ай атезолизумаб және доцетаксел үшін, сәйкесінше) байқалды. OS көрсеткішінің байқалған жақсаруы зерттеуге қосу сәтінде мидағы метастаздар бар пациенттерді (ҚҚ 0.54, 95% СА: 0.31, 0.94; OS медианасы 20.1 vs 11.9 ай атезолизумаб және доцетаксел үшін, сәйкесінше) және бұрын ешқашан шылым шекпеген пациенттерді (ҚҚ 0.71, 95% СА: 0.47, 1.08; OS медианасы 16.3 vs 12.6 ай атезолизумаб және доцетаксел үшін, сәйкесінше) қоса алғанда, пациенттердің барлық қосалқы топтарының арасында тұрақты түрде байқалды. Алайда, EGFR мутациялары бар пациенттерде атезолизумабты қабылдау кезінде доцетакселмен салыстырғанда OS көрсеткішінің жақсаруы байқалмады (ҚҚ 1.24, 95% СА: 0.71, 2.18; OS медианасы 10.5 vs 16.2 ай, тиісінше атезолизумаб және

доцетаксел үшін).

13 көрсеткіш (EORTC QLQ-LC13) бойынша өмір сүру сапасын бағалау үшін өкпе обыры бар пациенттерге арналған Обырды зерттеу мен емдеудің Еуропалық ұйымының сауалнамасын пайдалана отырып өлшенген пациенттердің өздері белгілеген кеуде қуысы ауырсынуының күшеюіне дейінгі уақыттың кейінге қалдырылуы доцетакселмен салыстырғанда атезолизумаб қабылдау кезінде байқалды (КҚ 0.71, 95% СА: 0.49, 1.05; медианаға бірде-бір топта қол жеткізілген жоқ). EORTC QLQ-LC13 нәтижелері бойынша өкпе обырының басқа симптомдарының (мысалы, жөтел, еңтігу және қолдың/иықтың ауыруы) өршуіне дейінгі уақыт атезолизумаб пен доцетаксел топтары арасында салыстырмалы болды. Зерттеудің ашық дизайнын ескере отырып, осы нәтижелерді түсіндіруге сыни тұрғыдан қарау керек.

POPLAR зерттеуі (G028753): бұрын химиотерапия алған жергілікті таралған немесе метастаздық ӨҰЖЕО шалдыққан пациенттердің қатысуымен II фазадағы рандомизацияланған зерттеу

II фазадағы көп орталықты халықаралық рандомизацияланған ашық POPLAR зерттеуіне жергілікті таралған немесе метастаздық ӨҰЖЕО бар, PD-L1 экспрессиясының статусына қарамастан, құрамында платина бар препараттарды қолданумен емдеу кезінде немесе одан кейін ауру үдеген пациенттер қатысты. Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі жалпы өміршендік болды. Жалпы алғанда 287 пациент атезолизумаб (клиникалық пайдасын жоғалтқанға дейін әрбір 3 апта сайын вена ішіне 1200 мг) және доцетаксел топтарына (аурудың үдеуіне дейін әрбір 3 апталық циклдың 1-ші күніне в/і инфузия жолымен 75 мг/м²) 1:1 қатынасында рандомизацияланды. Рандомизация ИЖ-да PD-L1 экспрессия статусы, алдыңғы химиотерапия циклдарының саны және гистологиялық көрсеткіштер бойынша стратификацияланды. Жалпы алғанда, 200 өліммен аяқталған жағдай байқалған жаңартылған талдау, өміршендікке қатысты кейінгі бақылау кезеңінің 22 айды құрайтын медианасымен, доцетаксел алған пациенттердегі 9.7 аймен салыстырғанда, атезолизумаб алған пациенттерде OS медианасы 12.6 айды көрсетті (КҚ 0.69, 95% СА: 0.52, 0.92). ORR көрсеткіші 15.3% vs 14.7% құрады, ал DOR медианасы сәйкесінше атезолизумаб пен доцетаксел үшін 18.6 ай vs 7.2 айды құрады.

Өкпенің ұсақ жасушалы обыры (ӨҰЖО)

IMpower133 (GO30081) зерттеуі: бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған, таралған ӨҰЖО шалдыққан пациенттерде атезолизумабты карбоплатинмен және этопозидпен біріктіріп қолданудың I/II фазадағы рандомизацияланған зерттеуі

I/II фазадағы рандомизацияланған көп орталықты салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын IMpower133 зерттеуі бұрын химиотерапия препараттарын қабылдамаған, таралған ӨҰЖО (тӨҰЖО) бар пациенттерде карбоплатинмен және этопозидпен біріктірілген атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында жүргізілді.

Зерттеуден ОЖЖ-дегі белсенді немесе емделмеген метастаздары бар пациенттер; анамнезінде аутоиммундық аурулары бар пациенттер; рандомизацияға дейін 4 апта бойы тірі, аттенуирленген вакцина алған пациенттер; рандомизацияға дейін 1 апта бойы жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттар алған пациенттер алынып тасталды. Ісіктерді бағалау алғашқы 48 аптада әр 6 апта сайын 1 циклден кейін, 1 күні, содан кейін әр 9 апта сайын жүргізілді. Белгіленген критерийлерге сәйкес келетін, аурудың үдеуінен кейін емдеуді жалғастыруға келіскен пациенттерде ісікті бағалау ем аяқталғанға дейін әр 6 апта сайын жүргізілді.

Зерттеуге 16-кестеде сипатталған емдеу режимдерін алу үшін жалпы саны 403 пациент (1:1) қосылды және рандомизацияланды. Рандомизация жынысы бойынша, ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй статусы және мидағы метастаздардың болуы бойынша стратификацияланды.

16-кесте. Венаішілік емдеу режимдері (IMpower133 зерттеуі)

Емдеу	Индукция фазасы	Демеуші режим
-------	-----------------	---------------

схемасы	(21 күндік төрт цикл)	(21 күндік цикл)
А	Атезолизумаб (1200 мг) ^а + карбоплатин (AUC 5) ^б + этопозид (100 мг/м ²) ^{б,с}	Атезолизумаб (1200 мг) ^а
В	Плацебо + карбоплатин (AUC 5) ^б + этопозид (100 мг/м ²) ^{б,с}	Плацебо

^а Атезолизумаб зерттеушінің бағалауы бойынша клиникалық пайдасы жоғалғанға дейін енгізілді

^б Карбоплатин мен этопозид 4 цикл аяқталғанға дейін немесе аурудың үдеуіне дейін, немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін, қайсысы ертерек болатынына байланысты енгізілді

^с Этопозид әр циклдың 1, 2 және 3-ші күндері енгізілді

Зерттелетін популяциядағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы тендестірілген. Жас медианасы 64 жасты құрады (ауқымы: 26-дан 90 жасқа дейін), пациенттердің 10%-ы ≥ 75 жаста болған. Пациенттердің басым бөлігі (65%) еркек жынысты, еуропеоидтық нәсіл өкілдері болды (80%), 9%-ында мидағы метастаздар анықталды. Пациенттердің көпшілігі шылым шегетіндер немесе бұрын шылым шеккендер болды (97%). Зерттеуге қосу сәтінде ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 0 (35%) немесе 1 (65%) құрады.

Бастапқы талдау жүргізу сәтінде пациенттерді кейінгі бақылау кезеңіндегі өміршеңдік медианасы 13.9 айды құрады. Карбоплатинмен және этопозидпен біріктіріп атезолизумабпен емдеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда OS көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсаруы байқалды (ҚҚ 0.70, 95% СА: 0.54, 0.91; OS медианасы 12.3 ай vs 10.3 ай). Бақылаудың ұзартылған кезеңімен (медиана: 22.9 ай) OS соңғы зерттеу талдауында екі емдеу тобындағы OS медианасы OS аралық бастапқы талдау нәтижелерімен салыстырғанда өзгерген жоқ. Бастапқы талдаудан кейін алынған PFS, ORR және DOR бағалау нәтижелері, сондай-ақ OS түпкілікті зерттеу талдауының нәтижелері 17-кестеде жинақталған. OS және PFS талдау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисықтары 15 және 16-суреттерде келтірілген. Мидағы метастаздары бар пациенттер туралы қорытынды жасауға болатын мәліметтер шектеулі.

17-кесте. Тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (IMpower133 зерттеуі)

Тиімділіктің соңғы нүктелері	А тобы (Атезолизумаб + карбоплатин + этопозид)	В тобы (Плацебо + карбоплатин + этопозид)
Біріктірілген соңғы нүктелері		
OS талдау*	n=201	n=202
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	12.3	10.3
95% СА	(10.8, 15.8)	(9.3, 11.3)
Кауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [†] (95% СА)	0.76 (0.60, 0.95)	
p-мәні ^{***}	0.0154 ^{***}	
12 айлық OS (%)	51.9	39.0
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST v1.1) **	n=201	n=202
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
PFS кезеңінің ұзақтығының медианасы (айлар)	5.2	4.3

95% СА	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [†] (95% СА)	0.77 (0.62, 0.96)	
р-мәні	0.0170	
6 айлық PFS (%)	30.9	22.4
12 айлық PFS (%)	12.6	5.4
Басқа соңғы нүктелер		
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST v1.1)^{**^}	n=201	n=202
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% СА	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0)
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR (RECIST 1.1)^{**^}	n=121	n=130
Медиана (айлар)	4.2	3.9
95% СА	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

PFS, Progression-Free Survival = үдеусіз өміршендік; RECIST = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы; СА= сенімді аралық; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; DOR, Duration of Response = жауап беру ұзақтығы; OS, Overall Survival = жалпы өміршендік

[†] ECOG шкаласы бойынша жынысы мен жалпы статусы бойынша стратификация

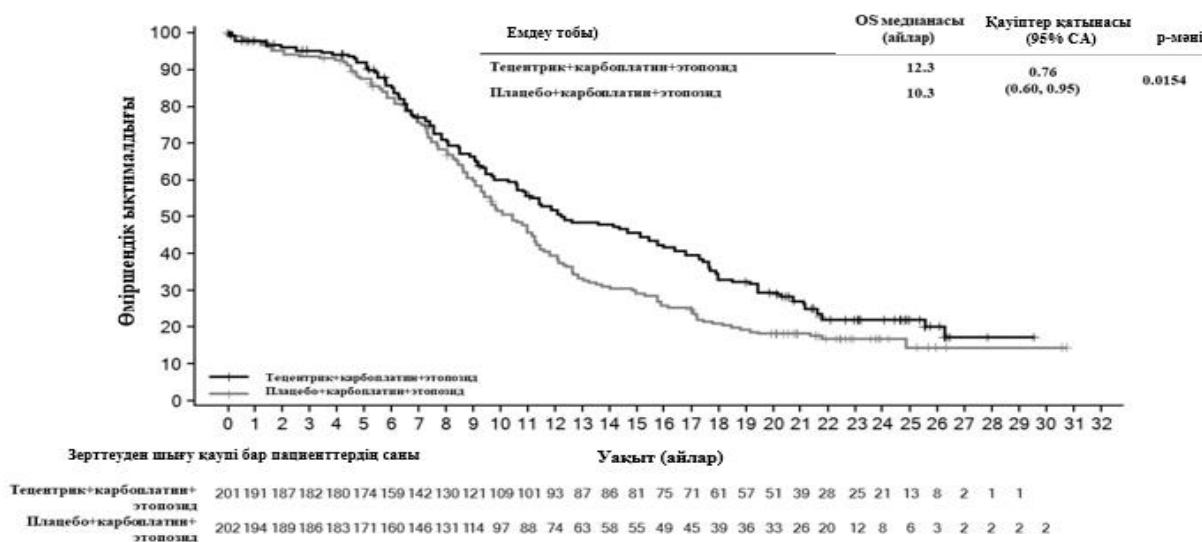
* 2019 жылдың 24 қаңтарында клиникалық деректерді жинау аяқталған кезде OS соңғы зерттеу талдауы

** 2018 жылғы 24 сәуірде клиникалық деректерді жинау аяқталған кездегі PFS, ORR және DOR талдауы

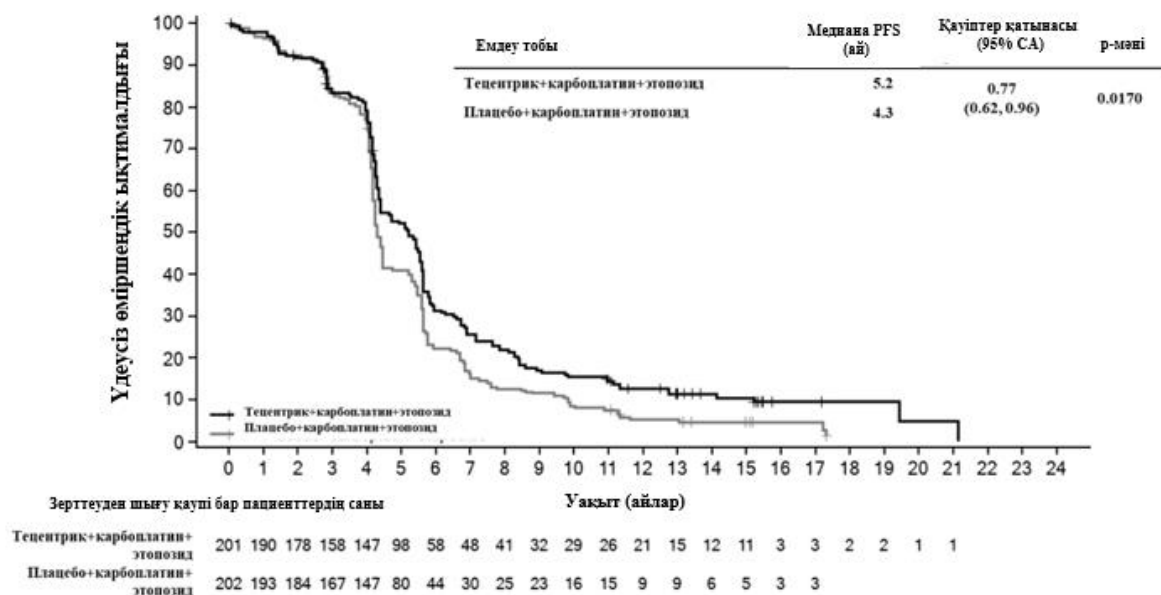
*** Тек көрнекі мақсаттарда ғана келтіріледі

[^] Зерттеудің соңғы нүктелері: расталған ORR және DOR

15-сурет. Жалпы өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower133 зерттеуі)



16-сурет. Үдеусіз өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpower133 зерттеуі)



Сүт безінің үштік негативтік обыры (СБҮНО)

IMpassion130 (WO29522) зерттеуі: бұрын метастаздық ауру бойынша ем алмаған жергілікті-таралған немесе метастаздық үштік СБҮНО шалдыққан пациенттер арасында ІІІ фазадағы рандомизацияланған зерттеуі

Салыстырмалы жасырын екі топтық көп орталықты халықаралық рандомизацияланған плацебо бақыланатын ІІІ фазадағы IMpassion130 зерттеуі операция жасауға болмайтын жергілікті-таралған немесе метастаздық СБҮНО шалдыққан, метастаздық ауру бойынша алдыңғы химиотерапия алмаған пациенттерде наб-паклитакселмен біріктірілген атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында өткізілді. Пациенттер таксандармен монотерапия алуға арналған критерийлерді қанағаттандыруы тиіс болды (яғни, жылдам клиникалық үдеудің, өмірге қауіп төндіретін висцеральді метастаздардың немесе симптомдарды және/немесе ауруды тоқтату қажеттілігінің болмауы), алайда, егер олар соңғы 12 айда неоадьювантты немесе адьювантты режимде алдыңғы химиотерапия алған болса, анамнезінде аутоиммундық ауру болса; рандомизацияға дейін 4 апта бойы тірі, аттенуирленген вакцина алса, рандомизацияға дейін 2 апта бойы жүйелі иммуностимуляциялайтын препараттарды немесе жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттарды алса; мидағы емделмеген, симптоматикалық немесе стероидке тәуелді метастаздары болса, шығарып тасталды. Ісік үлгілерін бағалау алғашқы 12 айда әр 8 апта сайын (± 1 апта) 1 циклдың 1 күнінен кейін және одан әрі 12 апта сайын (± 1 апта) жүргізілді.

Зерттеуге жалпы саны 902 пациент қосылды және таксанмен емдеудің алдында бауырда метастаздардың болуы және ісік тінін инфильтрациялайтын иммунокомпетентті (ИЖ) жасушаларда PD-L1 экспрессиясының статусы (ісік ауданының $\geq 1\%$ салыстырғанда ісік ауданының PD-L1 ИЖ $<1\%$ қатысты боялған) бойынша стратификацияланды, ол VENTANA PD-L1 (SP142) талдау нәтижелері бойынша бағаланды.

Пациенттер әрбір 28 күндік циклдың 1, 8 және 15 күндерінде вена ішіне инфузия арқылы енгізілетін наб-паклитакселмен (100 мг/м^2) біріктірілімде 28 күндік циклдың 1 және 15 күндерінде 840 мг дозада вена ішіне инфузия арқылы атезолизумаб немесе плацебо алу үшін рандомизацияланды. Пациенттер RECIST, 1.1-нұсқа критерийлеріне сәйкес рентгенографиялық әдіспен расталған аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылық белгілерінің дамуына дейін ем алды. Егер наб-паклитакселмен емдеу қолайсыз уыттылық белгілерінің дамуы салдарынан тоқтатылса, атезолизумабпен емдеу жалғастырылуы мүмкін болды. Емдеу циклдары санының медианасы әр емдеу тобында атезолизумаб үшін 7-ні және наб-паклитаксел үшін 6-ны құрады.

Зерттелген популяциядағы аурудың демографиялық сипаттамалары мен бастапқы

сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Пациенттердің көпшілігі әйелдер (99.6%), 67.5% — еуропоидтық нәсіл, 17.8% — азиялық нәсіл өкілдері. Жас медианасы 55 жасты құрады (ауқымы: 20–86). Зерттеуге қосу сәтінде ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші 0 (58.4%) немесе 1 (41.3%) құрады. Жалпы, зерттеуге енгізілген пациенттердің 41%-ында PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болды, пациенттердің 27%-ында бауырдағы метастаздар, ал 7%-да бастапқы уақытта мидағы асимптоматикалық метастаздар болды. Пациенттердің жартысына жуығы (нео)адьювантты ем жағдайында таксандар (51%) немесе антрациклиндер (54%) алды. PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттерде бастапқы уақытта пациенттердің демографиялық сипаттамалары және ісік ауруының болуы тұтастай алғанда зерттелетін анағұрлым кең популяцияға тән болды.

Тиімділіктің біріктірілген бастапқы соңғы нүктелеріне зерттеушінің бағалауы бойынша ITT-популяцияда және RECIST 1.1 нұсқасының критерийлеріне сәйкес PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттер арасында үдеусіз өміршендік (PFS), сондай-ақ ITT-популяциядағы және PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттер арасында жалпы өміршендік (OS) жатады. Тиімділіктің екінші соңғы нүктелеріне RECIST 1.1 нұсқасы критерийлеріне сәйкес объективті жауаптың жиілігі (ORR) және жауаптың ұзақтығы (DOR) кірді.

13 айға тең кейінгі бақылау кезеңінің медианасымен PFS қорытынды талдау сәтінде PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттерде IMpassion130 зерттеуінде алынған PFS, ORR және DOR көрсеткіштеріне қатысты нәтижелер 18-кестеде жинақталған, ал PFS үшін Каплан-Мейер қисығы 17-суретте көрсетілген. PD-L1 экспрессиясы $<1\%$ болған пациенттер наб-паклитакселмен емдеуге атезолизумабты қосқан кезде PFS көрсеткішінің жақсаруын көрсеткен жоқ (ҚҚ 0.94, 95% СА 0.78, 1.13).

OS соңғы талдауы PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттерде 19.12 айлық келесі бақылау кезеңінің медианасымен жүргізілді. OS көрсеткішіне қатысты нәтижелер 18-кестеде, Каплан-Мейер қисығы 18-суретте көрсетілген. PD-L1 экспрессиясы $<1\%$ болған пациенттер наб-паклитакселмен емдеуге атезолизумабты қосқан кезде OS көрсеткішінің жақсаруын көрсеткен жоқ (ҚҚ 1.02, 95% СА 0.84, 1.24).

Қосалқы топтарда зерттеу талдаулары PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болатын пациенттер арасында жүргізілді, бұл ретте алдыңғы (нео)адьювантты ем, BRCA1/2 мутациясы және бастапқы уақытта мидағы асимптоматикалық метастаздар зерттелді.

Алдыңғы (нео)адьювантты емді алған пациенттерде (n=242) PFS бастапқы (соңғы) талдауындағы қауіптер қатынасы 0.79 және OS түпкілікті талдауында 0.82 құрады, ал алдыңғы (нео)адьювантты емді алмаған пациенттерде (n=127) қауіптер қатынасы бастапқы (соңғы) PFS талдауында 0.44 және OS соңғы талдауында 0.53 болды.

IMpassion130 зерттеуінде тестіленген 614 пациенттің 89 (15%) BRCA1/2 патогенді мутациясының тасымалдаушысы болды. PD-L1+/BRCA1/2 мутациясы бар қосалқы топтан 19 пациент наб-паклитакселмен біріктірілімде атезолизумаб алды, ал 26 пациент наб-паклитакселмен біріктірілімде плацебо алды. Зерттеу талдауының нәтижелерін және таңдаманың аз мөлшерін ескере отырып, BRCA1/2 мутациясының болуы атезолизумаб пен наб-паклитакселдің PFS-ке қатысты клиникалық пайдасына әсер етпейтіні байқалады.

Бастапқы сәтте мидағы симптомсыз метастаздары бар пациенттерде емдеу тиімділігінің қандай да бір дәлелі болған жоқ, әйтсе де, ем қабылдаған пациенттердің саны аз болды; PFS медианасы наб-паклитакселмен біріктірілімде плацебо алған топтағы 5.6 аймен салыстырғанда (n=11) (ҚҚ 1.40; 95% СА 0.57, 3.44) наб-паклитакселмен (n=15) біріктірілімде атезолизумаб алған топта 2.2 айды құрады.

18-кесте. PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттерде тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (IMpassion130 зерттеуі)

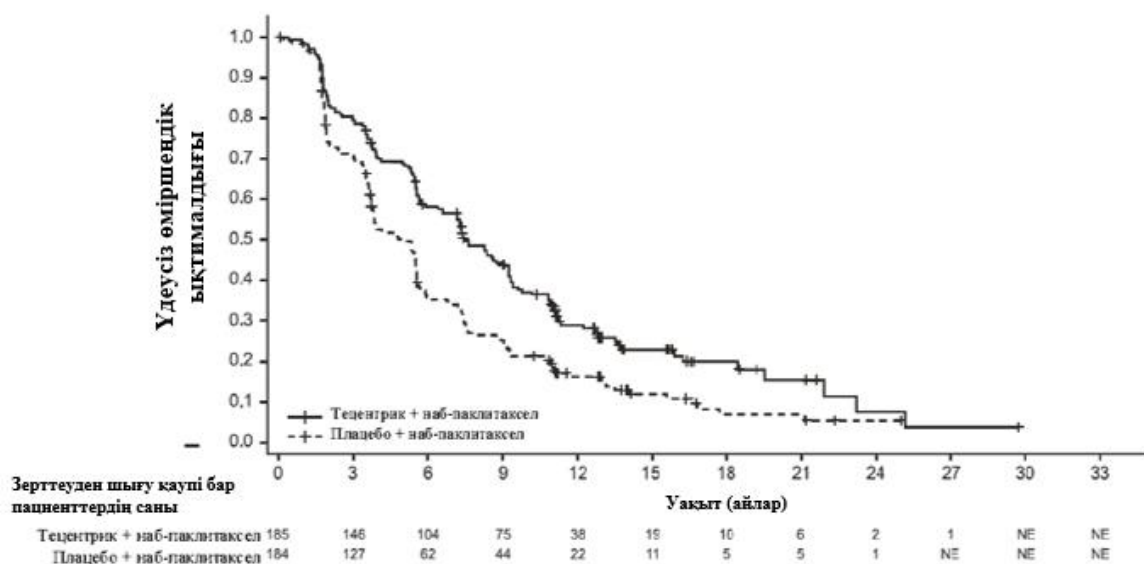
Тиімділіктің негізгі соңғы нүктелері	Атезолизумаб + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
<i>Тиімділіктің бастапқы</i>	n=185	n=184

<i>соңғы нүктелері</i>			
Зерттеушінің бағалауы бойынша PFS (RECIST, 1.1 нұсқа) – Бастапқы талдау³			
Құбылыс байқалған	138 (74.6%)	157 (85.3%)	
пациенттер саны (%)			
PFS кезеңінің ұзақтығының медианасы (айлар)	7.5	5.0	
95% СА	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)	
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.62 (0.49, 0.78)		
р-мәні ¹	<0.0001		
12 айлық PFS (%)	29.1	16.4	
PFS зерттеушінің бағалауы бойынша (RECIST, 1.1 нұсқа) – Жаңартылған зерттеушілік талдау⁴			
Құбылыс байқалған	149 (80.5%)	163 (88.6%)	
пациенттер саны (%)			
PFS кезеңінің ұзақтығының медианасы (айлар)	7.5	5.3	
95% СА	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)	
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.63 (0.50-0.80)		
р-мәні ¹	<0.0001		
12 айлық PFS (%)	30.3	17.3	
OS^{1,2,4}			
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	120 (64.9%)	139 (75.5%)	
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	25.4	17.9	
95% СА	(19.6, 30.7)	(13.6, 20.3)	
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.67 (0.53, 0.86)		
<i>Екіншілік және зерттеушілік соңғы нүктелер</i>			
Зерттеушінің бағалауы бойынша ORR (RECIST 1.1)³	n=185	n=183	
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	109 (58.9%)	78 (42.6%)	
95% СА	(51.5, 66.1)	(35.4, 50.1)	
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	19 (10.3%)	2 (1.1%)	
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	90 (48.6%)	76 (41.5%)	
Ауруды тұрақтандыру жағдайларының саны	38 (20.5%)	49 (26.8%)	
Зерттеушінің бағалауы бойынша DOR³	n=109	n=78	
Медиана (айлар)	8.5	5.5	
95% СА	(7.3, 9.7)	(3.7, 7.1)	

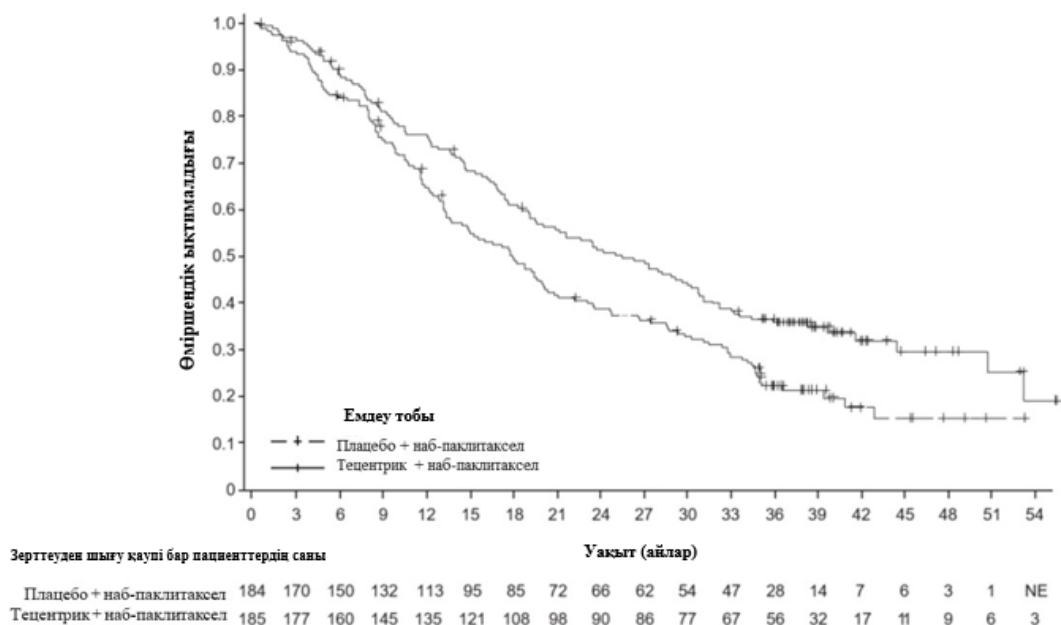
- ¹ Стратификацияланған логрангтік критерий негізінде
- ² PD-L1 экспрессиясы $\geq 1\%$ болған пациенттер арасында емдеу топтары арасындағы OS-ны салыстыру алдын ала белгіленген иерархиялық талдауға сәйкес бөлек жүргізілген жоқ
- ³ PFS, ORR, DOR көрсеткіштерінің қорытынды талдауына және 2018 жылғы 17 сәуірдегі клиникалық деректерді жинау аяқталған кездегі OS алғашқы аралық талдауына сәйкес
- ⁴ 2019 жылдың 2 қаңтарында клиникалық деректерді жинау аяқталған кезде PFS зерттеу талдауына сәйкес
- ⁵ 2020 жылғы 14 сәуірдегі клиникалық деректерді жинау аяқталған кездегі OS қорытынды талдауына сәйкес
- [†] Бауырдағы метастаздардың болуы және алдында таксанмен емдеу бойынша стратификацияланған

PFS, Progression-Free Survival = үдеусіз өміршендік; RECIST = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы; CA= сенімді аралық; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; DOR, Objective Response Rate = жауап беру ұзақтығы; OS, Overall Survival = жалпы өміршендік

17-сурет. PD-L1 экспрессия деңгейі $\geq 1\%$ болған пациенттерде үдеусіз өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpassion130 зерттеуі)



18-сурет. PD-L1 экспрессия деңгейі $\geq 1\%$ болған пациенттерде жалпы өміршендік деңгейін бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMpassion130 зерттеуі)



Обырды зерттеу және емдеу жөніндегі Еуропалық ұйымның (EORTC) QLQ-C30 өмір сапасы жөніндегі сауалнамасының көмегімен өлшенген денсаулық жағдайына байланысты пациент хабарлаған жалпы денсаулық жағдайы/өмір сапасы көрсеткішінің нашарлауына дейінгі уақыт (бастапқы уақыттағы бағалаумен салыстырғанда сақталып отырған ≥ 10 балға нашарлау) әр емдеу тобында ұқсас болды – бұл барлық пациенттерде салыстырылған уақыт кезеңі ішінде денсаулық жағдайына (HRQoL) байланысты өмір сапасы бойынша сауалнамаға сәйкес бастапқы бағаның сақталғанын айғақтайды.

Гепатоцеллюлярлы карцинома

IMbrave150 (YO40245): бұрын жүйелі ем алмаған, операция жасалмайтын ГЦК пациенттерде атезолизумабты бевацизумабпен біріктіріп қолданудың III фазадағы рандомизацияланған зерттеуі

IMbrave150 III фазадағы рандомизацияланған көп орталықты халықаралық ашық зерттеуі бевацизумабпен біріктірілген атезолизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігін, бұрын жүйелі ем алмаған, жергілікті таралған метастаздық және/немесе операция жасауға болмайтын ГЦК бар пациенттерде бағалау үшін жүргізілді. Жалпы алғанда 501 пациент атезолизумаб (1200 мг) және бевацизумаб дене салмағына 15 мг/кг дозада әр 3 апта сайын вена ішіне инфузия түрінде немесе күніне екі рет пероральді 400 мг дозада сорафениб алу үшін рандомизацияланды (2:1). Рандомизация географиялық аймақ, макротамырлық инвазия және/немесе бауырдан тыс таралу, α -фетопропротеиннің (АФП) бастапқы деңгейі және ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күй көрсеткіші бойынша стратификацияланған. Екі топтағы пациенттер клиникалық пайдасын жоғалтқанға дейін немесе қолайсыз уыттылығы дамығанға дейін ем алды. Пациенттер атезолизумаб немесе бевацизумаб қабылдауды (мысалы, жағымсыз реакциялардың дамуына байланысты) тоқтатып, клиникалық пайдасын жоғалтқанға дейін немесе препаратпен астасқан қолайсыз уыттылық дамығанға дейін монотерапияны жалғастыруы мүмкін болды.

Зерттеуге емдеуге жатпайтын немесе хирургиялық және/немесе локорегионарлық емдеуден кейін аурудың үдеуінсіз, Чайлд-Пью шкаласы бойынша А дәрежелі бауыр ауруы бар, бұрын жүйелі ем алмаған ECOG шкаласы бойынша жалпы жай-күйінің көрсеткіші 0/1 болған ересек пациенттер енгізілді. Қан кетудің дамуы (оның ішінде өліммен аяқталған жағдай) - бевацизумабқа белгілі жағымсыз реакция, ал асқазан-ішек жолының жоғарғы бөлімдерінен қан кету - ГЦК бар пациенттерде жиі және өмірге қауіпті асқыну. Сол себептен, пациенттерде емдеу басталғанға дейін 6 ай ішінде веналардың варикозды кеңеюінің бар-жоғын тексеру қажет болды; емдеу басталғанға дейін 6 ай ішінде өңештің

варикозды кеңейген веналарынан қан кету бар болса, егер оларда емделмеген немесе толық емделмеген варикозды түйіндер болса, қан кетіп тұрса немесе қан кетудің даму қаупі жоғары болса, пациенттер шығарып тасталды. Белсенді В гепатиті бар пациенттер үшін В гепатиті вирусының ДНК деңгейі зерттеу аясында емдеу басталғанға дейін 28 күн ішінде, зерттеуге қосылғанға дейін кемінде 14 күн ішінде <500 ХБ/мл құрауы тиіс болды және бүкіл зерттеу бойы ВГВ қарсы стандартты емдеу міндетті болды.

Пациенттер сондай-ақ орташа немесе ауыр дәрежедегі асцит; анамнездегі бауыр энцефалопатиясы; белгілі фибролампеллярлы ГЦК; саркоматоидты ГЦК, аралас холангиокарцинома және ГЦК; ВГВ және СГВ белсенді коинфекциясы; анамнездегі аутоиммундық ауру болған кезде; рандомизацияға дейін 4 апта ішінде тірі, аттенуирленген вакцина енгізілгенде; рандомизацияға дейін 4 апта ішінде жүйелі иммуностимуляциялаушы препараттарды немесе 2 апта ішінде жүйелі иммуносупрессиялық дәрілік заттарды енгізген жағдайда; мидағы емделмеген немесе стероидке тәуелді метастаздар болғанда зерттеуден шығарылды. Ісік үлгілерін бағалау алғашқы 54 аптада әр 6 апта сайын 1 циклдың 1-ші күнінен кейін, содан кейін әр 9 апта сайын жүргізілді.

Зерттелетін популяциядағы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында жақсы теңдестірілген. Жас медианасы 65 жасты құрады (ауқымы: 26-дан 88 жасқа дейін), 83% ер адамдар болды. Пациенттердің көпшілігі азиялық (57%) және еуропеоидтық нәсілді (35%) болды. Пациенттердің 40%-ы Азияның тұрғындары (Жапонияны қоспағанда), ал 60%-ы басқа елдердің өкілі. Пациенттердің шамамен 75%-ында макротамырлық инвазия және/немесе бауырдан тыс таралуы байқалды, ал 37%-да АФП бастапқы деңгейі ≥ 400 нг/мл болды. Емнің басында ECOG шкаласы бойынша жалпы жағдай көрсеткіші 0 (62%) немесе 1 (38%) құрады. ГЦК дамуының негізгі қауіп факторлары пациенттердің 48%-ында В гепатиті вирусын жұқтыру, пациенттердің 22%-ында С гепатиті вирусын жұқтыру және пациенттердің 31%-ында вирустық емес ауру болды. Барселонаның бауыр обырын жіктеуі бойынша ГЦК пациенттердің 82%-ында С сатысына, пациенттердің 16%-ында В сатысына және пациенттердің 3%-ында А сатысына жатқызылды.

Тиімділіктің алғашқы біріктірілген соңғы нүктелері RECIST 1.1-нұсқасына сәйкес ТБК бағалауы бойынша OS және PFS-ті қамтыды. Бастапқы талдау жүргізу кезінде өміршендік медианасы 8.6 айды құрады. Деректер сорафенибпен салыстырғанда атезолизумаб+бевацизумаб сызбасын қолдану кезінде RECIST 1.1-нұсқасына сәйкес ТБК бағалау бойынша OS және PFS статистикалық маңызды жақсаруын көрсетті. Сондай-ақ RECIST, 1.1-нұсқа және ГЦК (mRECIST) объективті жауабын бағалау критерийлеріне сәйкес ТБК бағалауы бойынша объективті жауап жиілігінің (ORR) статистикалық маңызды жақсаруы байқалды. Бастапқы талдау тиімділігінің негізгі нәтижелері 19-кестеде жинақталған.

Тиімділіктің сипаттамалық жаңартылған талдауы 15.6 айлық кейінгі бақылау ұзақтығының медианасымен жүргізілді. OS медианасы сорафениб тобындағы 13.4 аймен (95% СА: 11.4, 16.9) салыстырғанда атезолизумаб+бевацизумаб тобында 19.2 айды (95% СА: 17.0, 23.7) құрады, ҚҚ 0.66 (95% СА: 0.52, 0.85) болды. ТБК бағалауы бойынша RECIST, 1.1 нұсқасына сәйкес PFS медианасы сорафениб тобындағы 4.3 аймен (95% СА: 4.0, 5.6) салыстырғанда атезолизумаб+бевацизумаб тобында 6.9 айды (95% СА: 5.8, 8.6) құрады, ҚҚ 0.65 (95% СА: 0.53, 0.81) болды.

RECIST 1.1-нұсқасына сәйкес ТБК бағалауы бойынша ORR көрсеткіші, атезолизумаб+бевацизумаб тобында 29.8% (95% СА: 24.8, 35.0) және сорафениб тобында 11.3% (95% СА: 6.9, 17.3) құрады. RECIST 1.1 нұсқасына сәйкес ТБК бағалауы бойынша расталған жауаптың (DOR) ұзақтығының медианасы респонденттерде сорафениб тобындағы 14.9 аймен (95% СА: 4.9, 17.0) салыстырғанда атезолизумаб+бевацизумаб тобында 18.1 айды (95% СА: 14.6, NE) құрады.

OS (жаңартылған талдау) және PFS (бастапқы талдау) үшін Каплан-Мейер қисықтары

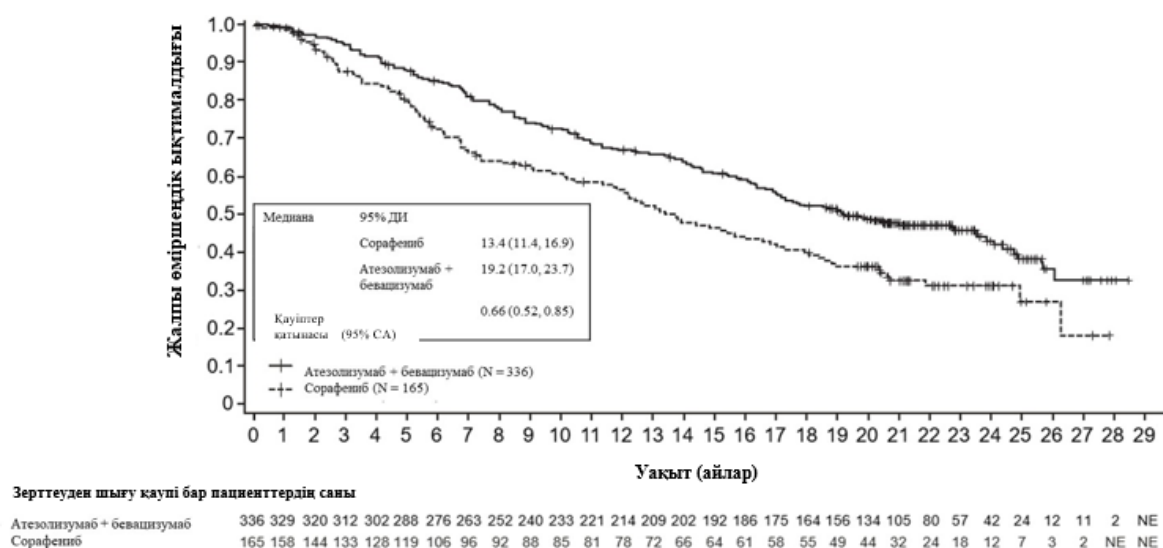
сәйкесінше 19 және 20-суреттерде келтірілген.

19-кесте. Тиімділікті бағалау нәтижелеріне шолу (IMbrave150 зерттеуі, бастапқы талдау)

Тиімділіктің негізгі соңғы нүктелері	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сорафениб
OS	n=336	n=165
Өліммен аяқталған жағдайларының саны (%)	96 (28.6%)	65 (39.4%)
Оқиғаның дамуына дейінгі уақыт медианасы (айлар)	NE	13.2
95% СА	(NE, NE)	(10.4, NE)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.58 (0.42, 0.79)	
р-мәні ¹	0.0006	
6 айлық OS (%)	84.8%	72.3%
ТБК бағалауы бойынша PFS (RECIST, 1.1 нұсқасы)	n=336	n=165
Жағдайлар саны (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
PFS кезеңінің ұзақтығының медианасы (айлар)	6.8	4.3
95% СА	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
Қауіптер қатынасының стратификацияланған көрсеткіші [‡] (95% СА)	0.59 (0.47, 0.76)	
р-мәні ¹	<0.0001	
6 айлық PFS	54.5%	37.2%
ТБК бағалауы бойынша ORR (RECIST, 1.1 нұсқасы)	n=326	n=159
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% СА	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
р-мәні ²	<0.0001	
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	18 (5.5%)	0
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Жағдайды тұрақтандыру жағдайларының саны(%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
ТБК бағалауы бойынша DOR (RECIST, 1.1 нұсқасы)	n=89	n=19
Медиана (айлар)	NE	6.3
95% СА	(NE, NE)	(4.7, NE)
Ауқымы (айлар)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
ТБК бағалауы бойынша ORR (mRECIST ГЦК)	n=325	n=158
Емдеуге жауап берген пациенттердің саны (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% СА	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
р-мәні ²	<0.0001	
Толық жауап беру жағдайларының саны (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Ішінара жауап беру жағдайларының саны (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Жағдайды тұрақтандыру жағдайларының саны(%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)

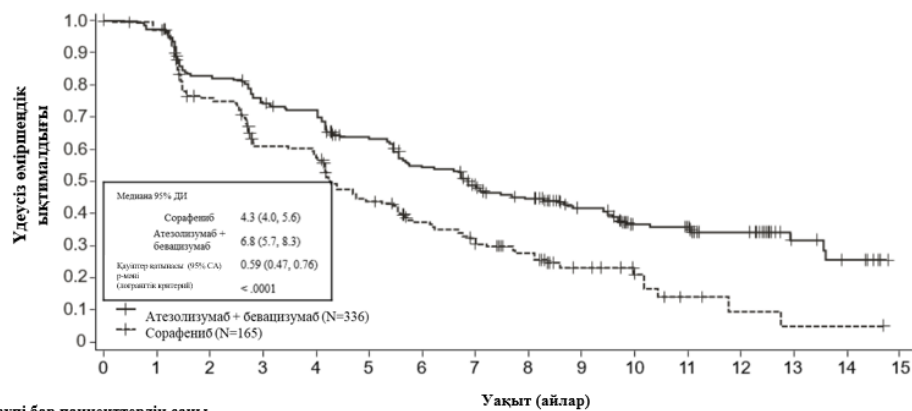
ТБК бағалауы бойынша DOR (mRECIST ГЦК)	n=108	n=21
Медиана (айлар)	NE	6.3
95% СА	(NE, NE)	(4.9, NE)
Ауқымы (айлар)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
[‡] Географиялық аймақ бойынша стратификация (Азия, басқа елдермен салыстырғанда Жапонияны қоспағанда), макротамырлық инвазиямен және/немесе бауырдан тыс таралумен (болуы немесе болмауы) және АПФ бастапқы деңгейі (≥ 400 нг/мл қарсы <400)		
1. Стратификацияланған екі жақты логрангтік критерий негізінде 2. Кохран-Мантель-Хензельдің екі жақты критерийі негізінде номиналды р мәндері. «+» цензурананған көрсеткішті білдіреді, PFS, Progression-Free Survival = үдеусіз өміршендік; RECIST v1.1 = ауқымды ісіктерге объективті жауапты бағалау критерийлері, 1.1 нұсқасы; HCC mRECIST = ГЦК кезіндегі объективті жауапты бағалау критерийлері; CA= сенімді аралық; ORR, Objective Response Rate = объективті жауаптың жиілігі; DOR, Duration of Response = жауап беру ұзақтығы; OS, Overall Survival = жалпы өміршендік; NE = бағалауға жарамсыз		

19-сурет. Пациенттердің ITT-популяциясындағы жалпы өміршендікті бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMbrave150 зерттеуі, жаңартылған талдау)



Қауіптер қатынасы стратификацияланған талдауда есептелген. Стратификация факторларына IxRS сәйкес географиялық өңір (Азия, Жапонияны қоспағанда басқа елдермен салыстырғанда), макротамырлық инвазия және/немесе бауырдан тыс таралу (болуы vs болмауы) және АПФ деңгейі (<400 vs ≥ 400 нг/мл) кірді.

20-сурет. Пациенттердің ITT-популяциясындағы RESIST 1.1 нұсқасына сәйкес PFS ТБК бағалау нәтижелері бойынша Каплан-Мейер қисығы (IMbrave150 зерттеуі, бастапқы талдау)



Зерттеуден шығу қаупі бар пациенттердің саны

Уақыт (айлар)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Атезолизумаб + бевацизумаб	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Сорафениб	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Кауіптер қатынасы және р-мәні стратификацияланған талдаудан алынған. Географиялық аймақ бойынша стратификация (Азия, басқа елдермен салыстырғанда Жапонияны қоспағанда), макротамырлық инвазия және/немесе емделмеген таралу (болуы немесе болмауы) және АФП бастапқы деңгейі (<400 қарсы ≥ 400 нг/мл)

Егде жастағы пациенттердегі тиімділігі

Жалпы, атезолизумабпен монотерапия алған ≥ 65 жастағы пациенттерде және одан жасырақ пациенттерде препараттың қауіпсіздік бейінінде айырмашылықтар байқалған жоқ. IMpower150 зерттеуінде ≥ 65 жас карбоплатинмен және паклитакселмен біріктірілімде атезолизумаб алатын пациенттерде әсерінің төмендеуімен астасқан.

IMpower150, IMpower133 және IMpower110 зерттеулерінде алынған ≥ 75 жастағы пациенттер туралы деректер өте шектеулі, осы популяцияда препаратты қолдану туралы қорытынды жасау мүмкін емес.

Балалар

Қайталанатын немесе үдемелі ауқымды ісіктері бар, сондай-ақ ходжкиндік және ходжкиндік емес лимфомалары бар балаларда (<18 жас, n=69) және жас пациенттерде (18-30 жас, N=18) атезолизумабтың қауіпсіздігі мен фармакокинетикалық параметрлерін бағалау үшін ерте фазадағы көп орталықты ашық зерттеу жүргізілді. Пациенттерге әр 3 апта сайын дене салмағына 15 мг/кг дозада вена ішіне атезолизумаб тағайындалды (5.2 бөлімін қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Атезолизумабтың экспозициясы әр 3 апта сайын енгізілетін 1200 мг бекітілген дозаны қоса алғанда, кг дене салмағына 1 мг-ден 20 мг дейінгі дозалар ауқымында дозаның артуына пропорционалды түрде ұлғаяды. Атезолизумабтың фармакокинетикасы дене салмағына 1-20 мг/кг дозалар ауқымы үшін бірінші реттік элиминациямен сызықтық екі камералы таралу моделін пайдалана отырып сипатталған (472 пациенттен тұратын популяцияның талдауы аясында). Атезолизумабтың фармакокинетикалық қасиеттері вена ішіне әрбір 2 апта сайын 840 мг, әрбір 3 апта сайын 1200 мг және әрбір 4 апта сайын 1680 мг дозаларын енгізу кезінде салыстырмалы болды; препаратты көрсетілген үш дозалау режимінде қолданған кезде препараттың жалпы концентрациялары салыстырымды болады деп күтіледі. Бұл ретте тепе-теңдік жағдайына атезолизумабты бірнеше рет енгізгенде 6-9 аптадан кейін қол жеткізілді. «Концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданының (AUC) көрсеткіші үшін ең жоғары жүйелі жинақталуының, ең жоғары концентрациясының (C_{max}) және препараттың плазмадағы қалдық концентрациясының коэффициенті сәйкесінше 1.91, 1.46 және 2.75 құрады.

Сіңірілуі

Атезолизумаб вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі. Басқа енгізу жолдарын зерделеу бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ.

Таралуы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау орташа статистикалық пациентте орталық камерада таралу көлемі 3.28 л құрайтынын көрсетті, ал тепе-теңдік күйдегі таралу көлемі –

6.91 л болды.

Биотрансформациясы

Атезолизумаб метаболизмі бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Басқа антиденелер сияқты, атезолизумаб негізінен катаболизмге ұшырайды.

Элиминациясы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері атезолизумаб клиренсі тәулігіне 0.200 л құрайтынын көрсетті, ал жартылай шығарылуының орташа статистикалық соңғы кезеңі – 27 күн.

Пациенттердің ерекше топтары

Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелерінің негізінде пациенттің жасы (21-89 жас), аймағы немесе этностық тегі, бүйрек функциясының бұзылуы, ауырлығы жеңіл дәрежелі бауыр функциясының бұзылуы, PD-L1 экспрессиясының деңгейі немесе ECOG шкаласы бойынша жалпы жағдайдың көрсеткіші атезолизумаб фармакокинетикасына әсер етпейді. Дене салмағы, жынысы, жүргізілетін емге (АТА) байланысты антиденелердің оң статусы, альбумин деңгейлері және ісік жүктемесі статистикалық маңызды параметрлер болып табылады, бірақ атезолизумабтың фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсер етпейді. Препараттың дозасын түзету ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде атезолизумаб фармакокинетикасына жеке зерттеулер жүргізілмеген. Атезолизумаб фармакокинетикасына жастың әсері популяциялық фармакокинетикалық талдауда бағаланды. Жасы 21-ден 89 жасқа дейінгі пациенттердің (n=472, медианасы 62 жас) деректері негізінде жас мөлшері атезолизумаб фармакокинетикасына әсер ететін маңызды ковариат болып табылмайды. <65 жастағы (n=274), 65-75 жастағы (n=152) және >75 жастағы (n=46) пациенттерде атезолизумаб фармакокинетикасының клиникалық маңызды айырмашылықтары байқалмады (4.2 бөлімін қараңыз).

Балалар

Балалардың (<18 жас, n=69) және жас пациенттердің (18-30 жас, n=18) қатысуымен жүргізілген ерте фазаның көп орталықты ашық зерттеуі барысында алынған фармакокинетиканы зерттеу нәтижелері атезолизумабтың клиренсі мен таралу көлемі тиісінше дене салмағына 15 мг/кг және әрбір 3 апта сайын 1200 мг дозада атезолизумаб қабылдаған балалар мен жас пациенттерде салыстырымды болғанын көрсетті (дене салмағы бойынша түзетумен), бұл ретте препараттың экспозициясының балаларда дене салмағының аз болуына байланысты төмендеу үрдісі болды. Бұл айырмашылықтар атезолизумаб концентрациясының мақсатты емдік экспозициядан төмендеуімен астасқан жоқ. <2 жастағы балаларға қатысты деректер шектеулі, осы популяцияда препаратты қолдану туралы қорытынды жасау мүмкін емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде атезолизумаб фармакокинетикасына жеке зерттеулер жүргізілмеген. Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері бойынша бүйрек функциясының жеңіл (есептік шумақтық сүзілу жылдамдығы (eШСЖ) 60-89 мл/мин/1.73 м²; n=208) немесе орташа (eШСЖ 30-59 мл/мин/1.73 м²; n=116) ауырлық дәрежесінде бұзылуы бар пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен (eШСЖ= 90 мл/мин/1.73 м², n=140) салыстырғанда атезолизумаб клиренсінің клиникалық маңызды айырмашылықтары байқалмады. Ауыр дәрежедегі бүйрек функциясының бұзылуы (eШСЖ 15-29 мл/мин/1.73 м², n=8) бірнеше пациентте ғана байқалды (4.2 бөлімін қараңыз). Атезолизумаб фармакокинетикасына бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуының әсері белгісіз.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде атезолизумаб фармакокинетикасына жеке зерттеулер жүргізілмеген. Популяциялық фармакокинетикалық талдауда бауыр функциясы қалыпты (билирубин концентрациясы және АСТ белсенділігі ≤КЖШ)

пациенттермен салыстырғанда ауырлығы жеңіл (билирубин концентрациясы $\leq$ ҚЖШ және АСТ белсенділігі $>$ ҚЖШ немесе билирубин концентрациясы $>1.0-1.5 \times$ ҚЖШ және АСТ кез келген белсенділігі) немесе орташа (билирубин концентрациясы $>1.5-3 \times$ ҚЖШ және АСТ кез-келген белсенділігі) дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған пациенттерде атезолизумаб клиренсінің клиникалық елеулі айырмашылықтары байқалған жоқ. Ауыр дәрежедегі бауыр функциясы бұзылған (билирубин концентрациясы $>3 \times$ ҚЖШ және АСТ кез келген белсенділігі) пациенттер туралы деректер жоқ. Бауыр функциясының бұзылу дәрежесі Ұлттық обыр институтының (NCI-ODWG) критерийлеріне сәйкес анықталды (4.2 бөлімін қараңыз). Атезолизумаб фармакокинетикасына бауыр функциясының ауыр дәрежедегі (билирубин концентрациясы $>3 \times$ ҚЖШ және АСТ кез келген белсенділігі) бұзылуының әсері белгісіз.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Канцерогендігі

Атезолизумабтың канцерогендік әлеуетін зерделеу бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ.

Гендік уыттылығы

Атезолизумабтың мутагендік әлеуетін зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, моноклональді антиденелер ДНҚ немесе хромосомаларда өзгеріс туындатпайды деп болжанады.

Фертильділікке әсері

Атезолизумабты қолдану кезінде фертильділік туралы зерттеулер жүргізілмеген; алайда созылмалы уыттылықты зерттеуде явалық макакалардың еркектері мен ұрғашыларының тұқым өрбіту ағзаларына әсері зерттелді. АУС ұсынылатын дозаны қолданған кезде осындайдан шамамен 6 алты есе асатын атезолизумабты апта сайын енгізген кезде атезолизумаб ұрғашы маймылдардағы етеккір оралымына әсер еткені анықталды, бұл оралымның жүйесіздігінен және аналық бездерде жаңадан қалыптасқан сары дененің болмауынан білінді. Бұл әсер препаратты тоқтатқаннан кейін қайтымды болды. Еркектердің тұқым өрбіту мүшелеріне әсері байқалмады.

Тұқым өрбітуге уыттылығы

Жануарларда атезолизумаб қолдану кезінде тұқым өрбітуге уыттылықты немесе тератогендікті зерттеу жүргізілмеген. Жануарларға жүргізілген зерттеулер PD-L1/PD-1 сигналының берілу жолы аналық организмнің шаранаға иммунологиялық төзімділігін белгілеуде, демек, буаздық кезінде шарананың өміршеңдігі үшін де шешуші болып табылатынын көрсетті. Атезолизумабты қолдану шаранаға жағымсыз әсер етуі, оның ішінде эмбрифетальді өлімге қаупіне әкелуі мүмкін.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

L-гистидин

Мұзды сірке қышқылы

Сахароза

Полисорбат 80

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі

Үйлесімділікті зерттеудің болмауына байланысты, осы дәрілік препаратты 6.6 бөлімінде көрсетілгеннен басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

Ашылмаған құты

3 жыл

Сұйылтылған концентрат

Қолдануға дайын дәрілік препараттың химиялық және физикалық тұрақтылығы дайындау сәтінен бастап ≤ 30 °C температурада 24 сағаттан асырмай және 2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі

температурада 30 күнге дейінгі сақтау кезінде расталған.

Микробиологиялық тұрғыдан инфузия үшін дайындалған ерітінді дереу қолдануға жатады. Егер препарат дереу енгізілмесе, қолдануға дайын препаратты сақтау және енгізуге дейінгі жағдайларды қамтамасыз ету пайдаланушының міндеті болып табылады, ерітіндіні дайындау асептиканың бақыланатын және валидацияланатын жағдайларында жүргізілген жағдайларды қоспағанда, тұтастай алғанда 2-8 °C температурада 24 сағаттан немесе бөлме температурасында (≤ 25 °C) 8 сағаттан аспауы тиіс.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында, 2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкімеу керек!

Препараттың 9 °C-ден 30 °C-ге дейінгі температурада болуының рұқсат етілетін кезеңі - 312 сағат, 25 °C кезіндегі 240 сағатты (10 тәулік) және 30 °C кезіндегі 72 сағатты (3 тәулік) қоса.

Концентратты сұйылтқаннан кейін инфузияға арналған ерітіндінің 2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада болуының рұқсат етілетін кезеңі – 24 сағаттан артық емес, 30 °C-ден аспайтын температурада – 8 сағат.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

14 мл препараттан сыйымдылығы 15 мл, фторлы полимерден жасалған жабыны бар және алюминий қалпақшалармен қаусырылған резеңке тығындармен тығындалған, пластиктен жасалған «flip-off» қақпағы бар I типті боросиликат шыныдан жасалған түссіз мөлдір құтыларға құйылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

20 мл препараттан I типті түссіз мөлдір боросиликат шыныдан жасалған, сыйымдылығы 20 мл, фторлы полимерден жасалған жабыны бар және алюминий қалпақшалармен қаусырылған резеңке тығындармен тығындалған, пластиктен жасалған «flip-off» қақпағы бар I типті түссіз мөлдір боросиликат шыныдан жасалған құтыларға құйылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған. Алғашқы ашылуын бақылау мақсатында қорапшаға қорғаныш голографиялық жапсырма жапсырылады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Тецентрик препаратының құрамында микробқа қарсы немесе бактериостатикалық агенттер жоқ, стерильділікті қамтамасыз ету мақсатында препаратты енгізуге дайындауды медицина қызметкері асептикалық жағдайларда орындауы тиіс. Тецентрик препаратын енгізуге дайындау кезінде стерильді ине мен шприцті пайдалану керек.

Асептика жағдайында препаратты дайындау, қолдану және сақтау

Инфузия үшін ерітінді дайындау кезінде асептикалық жағдайларды қамтамасыз ету қажет. Препаратты дайындауды:

- оқып-үйретілген қызметкер тиісті практика қағидаларына сәйкес, әсіресе парентеральді енгізуге арналған ерітінділерді асептикалық дайындауға қатысты асептикалық жағдайларда орындауы тиіс
- ламинарлы ағыны бар сору шкафында немесе вена ішіне енгізуге арналған препараттармен қауіпсіз жұмыс істеу үшін стандартты сақтық шараларын сақтай отырып, биологиялық қауіпсіздік боксында орындалуы
- асептикалық жағдайларды сақтауды қамтамасыз ету үшін вена ішіне енгізу үшін дайындалған ерітіндінің кейіннен тиісті сақталуын қамтамасыз етуі тиіс.

Сілкуге болмайды.

Сұйылту жөніндегі нұсқаулар

Ұсынылған 840 мг доза үшін: құтыдан 14 мл Тецентрик концентратын алып, инъекцияға арналған 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісі бар поливинилхлоридтен (PVC), полиолефиннен (PO), полиэтиленнен (PE) немесе полипропиленнен (PP) жасалған инфузиялық пакетте сұйылта керек.

Ұсынылған 1200 мг доза үшін: құтыдан 20 мл Тецентрик концентратын алып, инъекцияға арналған 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісі бар поливинилхлоридтен (PVC), полиолефиннен (PO), полиэтиленнен (PE) немесе полипропиленнен (PP) жасалған инфузиялық пакетте сұйылта керек.

Ұсынылған 1680 мг доза үшін: 840 мг Тецентрик препаратының екі құтысынан 28 мл концентратты алып, инъекцияға арналған 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісі бар поливинилхлоридтен (PVC), полиолефиннен (PO), полиэтиленнен (PE) немесе полипропиленнен (PP) жасалған инфузиялық пакетте сұйылта керек.

Препаратты сұйылтқаннан кейін ерітіндінің соңғы концентрациясы 3.2-16.8 мг/мл болуға тиіс.

Ерітіндіні араластыру үшін инфузиялық пакетті көбіктенуге жол бермей абайлап аудару керек. Инфузия үшін дайындалған ерітіндіні дереу пайдалану керек (6.3 бөлімін қараңыз).

Парентеральді енгізуге арналған ерітінділерді пайдалану алдында бөлшектердің бар-жоғын және түсінің өзгеруін көзбен шолып тексеру керек. Бөлшектер анықталған немесе түс өзгерген жағдайда ерітіндіні қолдануға болмайды.

Тецентрик препараты мен поливинилхлорид, полиолефин, полиэтилен немесе полипропиленнен жанасатын беті бар инфузиялық пакеттер арасында үйлесімсіздік анықталған жоқ. Бұдан басқа, полиэфирсульфоннан немесе полисульфоннан жасалған инфузиялық сүзгілердің жарғақшалармен, инфузиялық жүйелермен және поливинилхлоридтен, полиэтиленнен, полибутадиеннен немесе полиэфирретаннан жасалған инфузияға арналған басқа да құрылғылармен үйлесімсіздігі байқалған жоқ. Кіріктірілген жарғақшалы сүзгілерді опциялы пайдалану.

Бір мезгілде басқа дәрілік препараттарды бір инфузиялық жүйе арқылы енгізуге жол берілмейді.

Утилизациялау

Тецентрик препаратының қоршаған ортаға түсуі барынша азайтылуы тиіс. Дәрілік препараттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін немесе қалдықтарын жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. 7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Grenzacherstrasse 124,

4070 Базель, Швейцария

Тел. + 41 61 688 11 11

Факс + 41 61 691 93 91

info@roche.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Рош Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

050051, Алматы қ., Достық даңғылы, 210-үй

Тел. + 7 727 321 24 24

kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. 8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024535 (1200 мг)

ҚР-ДЗ -5№024868 (1200 мг)

ҚР-ДЗ -5№025062 (840 мг)

9.9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 21 сәуір 2020 (ҚР-ДЗ -5№024535), 30 желтоқсан 2020 (ҚР-ДЗ -5№024868), 17 маусым 2021 (ҚР-ДЗ -5№025062)

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады
<http://www.ndda.kz>