

УТВЕРЖДЕНА
Приказами Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «07» декабря 2023 г.
№ N069765, N069767

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тецентрик, 840 мг/14 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий
Тецентрик, 1200 мг/20 мл, 20 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Атезолизумаб*

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к лиганду программируемой смерти-1 (PD-L1), полученное с использованием Fc-рецептора из клеточной линии яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон (14 мл) содержит

активное вещество - атезолизумаб, 840.0 мг.

Один флакон (20 мл) содержит

активное вещество - атезолизумаб, 1200.0 мг.

После разведения препарата концентрация раствора должна составлять 3.2-16.8 мг/мл.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, 575.1 мг и 821.6 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Уротелиальный рак

Препарат Тецентрик показан к применению в качестве монотерапии для лечения местнораспространенного или метастатического уротелиального рака (УР) у взрослых пациентов:

- после предшествующей химиотерапии препаратами платины или
- невозможности лечения цисплатином, а также при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$

(см. раздел 5.1).

Немелкоклеточный рак легкого на ранней стадии

Препарат Тецентрик в монотерапии показан к применению в адьювантном режиме после радикального оперативного вмешательства и химиотерапии платиносодержащими препаратами у взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высоким риском рецидива при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на опухолевых клетках (ОК) и при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации (критерии отбора см. в разделе 5.1).

Метастатический немелкоклеточный рак легкого

Препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином показан к применению в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. У пациентов с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином показан к применению только при отсутствии эффективности соответствующей таргетной терапии (см. раздел 5.1).

Препарат Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином показан к применению в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации (см. раздел 5.1).

Препарат Тецентрик в монорежиме показан к применению в первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (ИК), при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации (см. раздел 5.1).

Препарат Тецентрик показан к применению в монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после предшествующей химиотерапии. Перед началом терапии препаратом Тецентрик пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию (см. раздел 5.1).

Мелкоклеточный рак легкого

Препарат Тецентрик в комбинации с карбоплатином и этопозидом показан к применению в первой линии терапии взрослых пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого (рМРЛ) (см. раздел 5.1).

Тройной негативный рак молочной железы

Препарат Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселом показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, не получавших предшествующую химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом показан для лечения взрослых пациентов с распространенной или неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) без предшествующей системной терапии (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Тецентрик следует начинать и проводить под наблюдением опытного онколога.

Тест на наличие экспрессии PD-L1 у пациентов с УР или ТНРМЖ или НМРЛ

Монотерапия препаратом Тецентрик

Отбор пациентов для назначения терапии первой линии УР, НМРЛ на ранней стадии и терапии первой линии метастатического НМРЛ должен быть основан на наличии опухолевой экспрессии PD-L1, подтвержденной с помощью валидированного теста (см. раздел 5.1).

Препарат Тецентрик в комбинированной терапии

Отбор пациентов для назначения терапии при ранее нелеченом ТНРМЖ должен быть основан на наличии опухолевой экспрессии PD-L1, подтвержденной с помощью валидированного теста (см. раздел 5.1).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Тецентрик составляет 840 мг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели или 1200 мг внутривенно каждые 3 недели, или 1680 мг внутривенно каждые 4 недели, как представлено в Таблице 1.

При применении препарата Тецентрик в комбинированной терапии см. также информацию по медицинскому применению каждого из применяемых в комбинации препаратов (см. также раздел 5.1).

Таблица 1. Рекомендуемая доза препарата Тецентрик для внутривенного введения

Показание	Рекомендуемая доза и режим введения	Длительность терапии
Монотерапия препаратом Тецентрик		
Первая линия терапии УР	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели 	До прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению
Первая линия терапии НМРЛ	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели 	1 год при условии отсутствия рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности. Терапия продолжительностью свыше 1 года не изучена.
НМРЛ на ранней стадии	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели 	1 год при условии отсутствия рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности. Терапия продолжительностью свыше 1 года не изучена.
Вторая линия терапии УР	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели 	До момента утраты клинического эффекта или развития токсичности, не поддающейся лечению
Вторая линия терапии НМРЛ	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели 	До момента утраты клинического эффекта или развития токсичности, не поддающейся лечению
Препарат Тецентрик в комбинированной терапии		
Первая линия терапии неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином	<p>Фаза индукции и поддерживающий режим:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели <p>Препаратор Тецентрик следует вводить первым, если он вводится в тот же день.</p> <p>Фаза индукции для препаратов, применяемых в комбинации (4 или 6</p>	<p>До прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению. Атипичные ответы (т. е. начальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размеров опухоли) наблюдались при непрерывном лечении препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания.</p> <p>Продолжение лечения при прогрессировании</p>

	<p>циков): Бевацизумаб, паклитаксел, а затем карбоплатин вводят каждые 3 недели.</p> <p>Поддерживающий режим (без химиотерапии): бевацизумаб каждые 3 недели.</p>	заболевания возможно по усмотрению лечащего врача.
Первая линия терапии неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином	<p>Фаза индукции и поддерживающий режим:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели <p>Препарат Тецентрик следует вводить первым, если он вводится в тот же день.</p> <p>Фаза индукции для препаратов, применяемых в комбинации (4 или 6 циклов): Наб-паклитаксел и карбоплатин назначают в День 1; наб-паклитаксел дополнительно вводят в День 8 и День 15 каждого 3-недельного цикла.</p>	<p>До прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению. Атипичные ответы (т. е. начальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размеров опухоли) наблюдались при непрерывном лечении препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания.</p> <p>Продолжение лечения при прогрессировании заболевания возможно по усмотрению лечащего врача.</p>
Первая линия терапии рМРЛ в комбинации с карбоплатином и этопозидом	<p>Фаза индукции и поддерживающий режим:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели <p>Препарат Тецентрик следует вводить первым, если он вводится в тот же день.</p> <p>Фаза индукции для препаратов, применяемых в комбинации (4 цикла): Карбоплатин, а затем этопозид назначают в День 1; этопозид также вводят в День 2 и День 3 каждого 3-недельного цикла.</p>	<p>До прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению. Атипичные ответы (т. е. начальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размеров опухоли) наблюдались при непрерывном лечении препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания.</p> <p>Продолжение лечения при прогрессировании заболевания возможно по усмотрению лечащего врача.</p>

Первая линия терапии неоперабельного местно-распространённого или метастатического ТНРМЖ в комбинации с наб-паклитакселом	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели <p>Препарат Тецентрик следует вводить до наб-паклитаксела в тот же день. Наб-паклитаксел следует вводить в дозе 100 мг/м² в День 1, День 8 и День 15 каждого 28-дневного цикла.</p>	До прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению.
Распространенная или неоперабельная ГЦК в комбинации с бевацизумабом	<ul style="list-style-type: none"> • 840 мг каждые 2 недели, или • 1200 мг каждые 3 недели, или • 1680 мг каждые 4 недели <p>Препарат Тецентрик следует вводить до бевацизумаба в тот же день. Бевацизумаб в дозе 15 мг/кг массы тела вводят каждые 3 недели.</p>	До момента утраты клинического эффекта или развития токсичности, не поддающейся лечению

Задержка или пропуск доз

При пропуске в плановом введении дозы препарата Тецентрик необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат. График введений препарата необходимо скорректировать с целью поддержания соответствующего интервала между введениями доз.

Коррекция дозы во время лечения

Снижение дозы препарата Тецентрик не рекомендуется.

Задержка в плановом введении или прекращение терапии (см. также разделы 4.4. и 4.8)

Таблица 2. Рекомендации по коррекции режима дозирования препарата Тецентрик

Иммуноопосредованная нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция терапии
Пневмонит	2 степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки
	3 или 4 степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.

Гепатит у пациентов без ГЦК	2 степень: (активность АЛТ или АСТ $>3-5 \times$ ВГН [верхняя граница нормы] <i>или</i> концентрация билирубина $>1.5-3 \times$ ВГН)	Приостановить терапию препаратором Тецентрик Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоэстериоидов (преднизолона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки
	3 или 4 степень: (активность АЛТ или АСТ $>5 \times$ ВГН <i>или</i> концентрация билирубина $>3 \times$ ВГН)	Полностью прекратить лечение препаратором Тецентрик
Гепатит у пациентов с ГЦК	Если активность АСТ/АЛТ на исходном уровне находится в пределах нормы и повышается от $>3 \times$ ВГН до $\leq 10 \times$ ВГН <i>или</i> Если активность АСТ/АЛТ на исходном уровне от $>1 \times$ ВГН до $\leq 3 \times$ ВГН и повышается от $>5 \times$ ВГН до $\leq 10 \times$ ВГН <i>или</i> Если активность АСТ/АЛТ на исходном уровне от $>3 \times$ ВГН до $\leq 5 \times$ ВГН и повышается от $>8 \times$ ВГН до $\leq 10 \times$ ВГН	Приостановить терапию препаратором Тецентрик Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоэстериоидов (преднизолона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки
Колит	Диарея 2 или 3 степени (стул ≥ 4 раз в сутки от исходного уровня) <i>или</i> концентрация общего билирубина повышается до $>3 \times$ ВГН	Полностью прекратить лечение препаратором Тецентрик
		Приостановить терапию препаратором Тецентрик Лечение может быть возобновлено после

	симптоматический колит	разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки
	Диарея или колит 4 степени (жизнеугрожающее состояние; показано срочное вмешательство)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Гипотиреоз или гипертиреоз	Симптоматический	<p>Приостановить терапию препаратом Тецентрик</p> <p><u>Гипотиреоз:</u> Лечение может быть возобновлено при условии контроля симптомов посредством заместительной терапии и снижения уровней ТТГ</p> <p><u>Гипертиреоз:</u> Лечение может быть возобновлено при условии контроля симптомов посредством антитиреоидной лекарственной терапии и улучшения функции щитовидной железы</p>
Надпочечниковая недостаточность	Симптоматическая	<p>Приостановить терапию препаратом Тецентрик</p> <p>Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии</p>
Гипофизит	2 или 3 степень	<p>Приостановить терапию препаратом Тецентрик</p> <p>Лечение может быть возобновлено после</p>

		разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии
	4 степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Сахарный диабет 1 типа	Гипергликемия 3 или 4 степени (уровень глюкозы натощак >250 мг/дл или 13.9 ммоль/л)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено при достижении контроля метаболизма в рамках инсулин-заместительной терапии
Сыпь/Тяжелые кожные нежелательные реакции	3 степень или подозрение на развитие синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза ¹	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и после снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки
	4 степень или подтвержденный синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз ¹	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миастенический синдром/злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре, менингоэнцефалит и парез лицевого нерва	Парез лицевого нерва 1 или 2 степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено после полного разрешения явления. При отсутствии полного разрешения явления полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик

	Все степени миастенического синдрома/злокачественной миастении, синдрома Гийена-Барре и менингоэнцефалита или парез лицевого нерва 3 или 4 степени	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миелит	2, 3 или 4 степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Панкреатит	Повышение активности амилазы или липазы в сыворотке крови до 3 или 4 степени ($>2 \times \text{ВГН}$) или панкреатит 2 или 3 степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено после снижения активности амилазы и липазы в сыворотке крови до 0 или 1 степени в течение 12 недель, или разрешения симптомов панкреатита, а также после снижения дозы кортикоステроидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки
	Рецидивирующий панкреатит 4 или любой степени	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миокардит	2 степень или выше	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Нефрит	2 степень: (концентрация креатинина в $>1.5-3.0$ превышает исходный уровень или $>1.5-3.0 \times \text{ВГН}$)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Лечение может быть возобновлено после разрешения до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостеоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки
	3 или 4 степень: (концентрация креатинина в >3.0 превышает исходный уровень или $>3.0 \times \text{ВГН}$)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миозит	2 или 3 степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик
	Рецидивирующий миозит 4 степени или 3 степени	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик

Перикардиальные нарушения	Перикардит 1 степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик ²
	2 степень и выше	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	Подозрение на гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ¹	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	2 или 3 степень	Приостановить терапию до разрешения нежелательных реакций до 0 или 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки
	4 степень или рецидивирующая нежелательная реакция 3 степени	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик (за исключением эндокринопатий, которые контролируются с помощью заместительной гормональной терапии)
Другие нежелательные реакции	Степень выраженности	Коррекция терапии
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Снизить скорость инфузии или прервать инфузию. Терапия может быть возобновлена после разрешения явления
	3 или 4 степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик

Примечание: критерии токсичности указаны в соответствии с общими критериями терминологии Национального Института Рака для нежелательных явлений, версия 4.0.

¹ независимо от степени тяжести

² Провести детальную кардиологическую оценку для определения этиологии и контролировать соответствующим образом

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тецентрик у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако, рекомендаций по дозированию дать невозможно.

Пациенты пожилого возраста

На основании данных популяционного фармакокинетического анализа коррекция дозы препарата Тецентрик у пациентов в возрасте ≥65 лет не требуется (см. разделы 4.8 и 5.1).

Пациенты азиатской популяции

В связи с повышенной гематологической токсичностью, наблюдавшейся у пациентов

азиатской популяции в исследовании IMpower150, начальную дозу паклитаксела рекомендуется устанавливать на уровне 175 мг/м² каждые три недели.

Нарушение функции почек

На основании данных популяционного фармакокинетического анализа коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2). Данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени слишком ограничены, чтобы сделать выводы о применении препарата в данной популяции.

Нарушение функции печени

На основании данных популяционного фармакокинетического анализа коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести не требуется. Применение препарата Тецентрик у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучено (см. раздел 5.2).

Показатель общего состояния пациента по шкале Восточной Объединенной Онкологической группы (ECOG) ≥2

Пациенты с показателем общего состояния ≥2 по шкале ECOG были исключены из клинических исследований по изучению терапии НМРЛ, ТНРМЖ, рМРЛ, второй линии терапии УР и ГЦК (см. разделы 4.4 и 5.1).

Способ применения

Препарат Тецентрик предназначен для внутривенного введения. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя.

Первую дозу препарата Тецентрик необходимо вводить в течение 60 минут. Если первая инфузия хорошо переносится, все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Инструкции по разведению и обращению с препаратом перед введением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных препаратов в медицинской документации пациента следует четко указывать торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся во время лечения атезолизумабом, были обратимы при прекращении терапии атезолизумабом и назначении кортикостероидов и/или средств поддерживающей терапии.

Наблюдались иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более чем одну систему организма.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции, обусловленные приемом атезолизумаба, могут развиться после введения последней дозы атезолизумаба.

При подозрении на развитие иммуноопосредованных нежелательных реакций следует провести тщательную оценку для подтверждения этиологии или исключения других причин. В зависимости от тяжести нежелательных реакций следует прервать прием атезолизумаба и начать введение кортикостероидов. При купировании нежелательных реакций до ≤1 степени дозу кортикостероидов следует снизить в течение ≥1 месяца. На основании ограниченных данных клинических исследований при отсутствии контроля иммуноопосредованных нежелательных реакций с помощью системных кортикостероидов, можно рассмотреть возможность применения других системных иммunoисуппрессантов.

Лечение атезолизумабом следует полностью прекратить при повторном развитии любой иммуноопосредованной нежелательной реакции 3 степени и любых иммуноопосредованных нежелательных реакций 4 степени, за исключением эндокринопатий, которые поддаются контролю с помощью заместительной гормональной терапии (см. разделы 4.2 и 4.8).

Иммуноопосредованный пневмонит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития пневмонита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов пневмонита и исключить другие причины.

При развитии пневмонита 2 степени лечение препаратом следует приостановить и назначить преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении тяжести симптомов до ≤ 1 степени дозу кортикоидов следует постепенно снижать в течение ≥ 1 месяца. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки. При развитии пневмонита 3 или 4 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Иммуноопосредованный гепатит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития гепатита, некоторые из которых приводили к летальному исходу (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов гепатита.

Следует контролировать активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацию билирубина до начала терапии атезолизумабом, периодически во время лечения и при наличии показаний по результатам клинической оценки.

У пациентов без ГЦК при развитии гепатита 2 степени (активность АЛТ или АСТ $>3-5 \times \text{ВГН}$ или концентрация билирубина $>1.5-3 \times \text{ВГН}$) и сохранении симптомов более 5-7 дней лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении симптомов до ≤ 1 степени дозу кортикоидов следует постепенно снижать в течение ≥ 1 месяца.

Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки. При развитии гепатита 3 или 4 степени (активность АЛТ или АСТ $>5 \times \text{ВГН}$ или концентрация билирубина $>3 \times \text{ВГН}$) лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

У пациентов с ГЦК при повышении активности АЛТ или АСТ от $>3 \times \text{ВГН}$ до $\leq 10 \times \text{ВГН}$ от нормальных значений на исходном уровне, или при повышении от >5 до $\leq 10 \times \text{ВГН}$ по сравнению со значениями от >1 ВГН до $\leq 3 \times \text{ВГН}$ на исходном уровне, или при повышении от >8 до $\leq 10 \times \text{ВГН}$ по сравнению со значениями от >3 ВГН до $\leq 5 \times \text{ВГН}$ на исходном уровне и сохранении симптомов более 5-7 дней, лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении тяжести явления до ≤ 1 степени дозу кортикоидов следует постепенно снижать в течение ≥ 1 месяца.

Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки. При повышении активности АЛТ или АСТ до $>10 \times \text{ВГН}$ или концентрации общего билирубина до $>3 \times \text{ВГН}$ лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Иммуноопосредованный колит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи

развития диареи или колита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов колита.

При развитии диареи 2 или 3 степени (стул ≥4 раз в сутки от исходного уровня) или колита (симптоматического) лечение атезолизумабом следует приостановить. При персистировании или рецидивировании симптомов диареи или колита 2 степени на протяжении >5 дней следует назначить преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При развитии диареи или колита 3 степени следует назначить кортикоステроиды внутривенно (метилпреднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). При облегчении симптомов следует начать прием преднизона или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении тяжести симптомов до ≤1 степени дозу кортикостероидов следует постепенно снижать в течение ≥1 месяца. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки. При развитии диареи или колита 4 степени (жизнеугрожающее состояние; показано срочное вмешательство) лечение атезолизумабом следует полностью прекратить. Следует принимать во внимание потенциальное осложнение перфорации желудочно-кишечного тракта, связанное с колитом.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития гипотиреоза, гипертиреоза, надпочечниковой недостаточности, гипофизита и сахарного диабета 1 типа, включая диабетический кетоацидоз (см. раздел 4.8).

Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития клинических признаков и симптомов эндокринопатий. Следует контролировать функцию щитовидной железы до начала терапии атезолизумабом и периодически в ходе лечения. У пациентов с отклонениями функциональных показателей щитовидной железы на исходном уровне следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения.

Пациенты с бессимптомными отклонениями функциональных показателей щитовидной железы могут получать терапию атезолизумабом. При симптоматическом гипотиреозе лечение атезолизумабом следует приостановить и, при необходимости, назначить заместительную гормональную терапию. Лечение изолированного гипотиреоза возможно при помощи заместительной терапии без применения кортикостероидов. При развитии симптоматического гипертиреоза лечение атезолизумабом следует приостановить и, при необходимости, назначить антитиреоидную терапию. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после купирования симптомов и стабилизации функции щитовидной железы.

При развитии симптоматической надпочечниковой недостаточности лечение препаратом следует приостановить и назначить кортикостероиды внутривенно (метилпреднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). При облегчении симптомов следует перейти на прием преднизола или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении тяжести симптомов до ≤1 степени дозу кортикостероидов следует постепенно снижать в течение ≥1 месяца. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг в сутки, а также при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии (по показаниям).

При развитии гипофизита 2 или 3 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить кортикостероиды внутривенно (метилпреднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки) и, при необходимости, заместительную гормональную терапию. При облегчении симптомов следует перейти на прием преднизона или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. При разрешении тяжести симптомов до ≤1 степени дозу кортикостероидов следует постепенно снижать в

течение ≥ 1 месяца. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки, а также при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии (по показаниям). При развитии гипофизита 4 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить. При развитии сахарного диабета 1 типа следует назначить лечение инсулином. При развитии гипергликемии ≥ 3 степени (уровень глюкозы натощак >250 мг/дл или 13.9 ммоль/л) лечение атезолизумабом следует приостановить. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено при достижении контроля метаболизма в рамках инсулин-заместительной терапии.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития менингоэнцефалита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов менингита или энцефалита.

При развитии менингита или энцефалита любой степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить. Следует назначить кортикоиды внутривенно (метилпреднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). При облегчении симптомов следует перейти на прием преднизона или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки.

Иммуноопосредованные нейропатии

У пациентов, получавших атезолизумаб зарегистрированы случаи развития миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре, которые могли иметь жизнеугрожающий характер, а также случаи пареза лицевого нерва. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития симптомов моторной и сенсорной нейропатии.

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба наблюдались случаи развития миелита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов, указывающих на развитие миелита.

При развитии миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре любой степени тяжести лечение атезолизумабом следует полностью прекратить. Необходимо рассмотреть возможность назначения системных кортикоидов (преднизона или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки).

При развитии пареза лицевого нерва 1 или 2 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и рассмотреть необходимость назначения системных кортикоидов (преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). Лечение может быть возобновлено только в случае полного разрешения явления. При развитии пареза лицевого нерва 3 или 4 степени тяжести или любой другой нейропатии, которые после приостановления терапии атезолизумабом, не разрешились, лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

При развитии миелита 2, 3 или 4 степени лечение атезолизумабом необходимо полностью прекратить.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития панкреатита, в том числе повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови (см. раздел 4.8). Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов, указывающих на острый панкреатит.

При повышении активности амилазы или липазы в сыворотке крови ≥ 3 степени ($>2\times$ ВГН) или развитии панкреатита 2 или 3 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить кортикоиды внутривенно (метилпреднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). При облегчении симптомов следует перейти на прием преднизона или эквивалентного препарата в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки.

Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения активности амилазы и липазы в сыворотке крови до ≤ 1 степени тяжести в течение 12 недель или купирования симптомов панкреатита и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки. При развитии панкреатита 4 степени или рецидивирующего панкреатита любой степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Иммуноопосредованный миокардит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития миокардита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов миокардита. Миокардит может также быть клинической манифестацией миозита, в отношении которого следует принять соответствующие меры. Для обеспечения инициирования соответствующих мер на ранних этапах пациентов с кардиальными или кардиопульмональными симптомами следует обследовать на предмет развития потенциального миокардита.

При подозрении на развитие миокардита лечение атезолизумабом следует приостановить, немедленно начать введение системных кортикостероидов (преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки), обеспечить консультирование кардиолога с диагностическим обследованием в соответствии с актуальными клиническими протоколами. При подтверждении диагноза миокардита ≥ 2 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный нефрит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития нефрита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет изменений функции почек.

При развитии нефрита 2 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить системные кортикостероиды (преднизон или эквивалентный препарат) в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки.

Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки. При развитии нефрита 3 или 4 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Иммуноопосредованный миозит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба зарегистрированы случаи развития миозита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков миозита.

При развитии у пациента признаков и симптомов миозита следует незамедлительно ввести тщательный мониторинг и направить пациента к специалисту для осмотра и назначения терапии. При развитии миозита 2 или 3 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить кортикостероиды (преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки). При разрешении тяжести симптомов до ≤ 1 степени дозу кортикостероидов следует снизить в соответствии с клиническими показаниями. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤ 1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг перорально в сутки. При развитии рецидивирующего миозита 4 или 3 степени или при невозможности снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤ 10 мг в сутки в течение 12 недель лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о развитии иммуноопосредованных тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР), включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз у пациентов, получавших атезолизумаб. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития подозреваемых тяжелых кожных реакций, следует исключить другие причины.

При подозрении на развитие ТКНР пациентов следует направить к квалифицированному специалисту для дальнейшей диагностики и лечения.

В зависимости от тяжести нежелательных реакций, при развитии кожных реакций 3 степени тяжести лечение атезолизумабом следует приостановить и назначить системные кортикостероиды (преднизон или эквивалентный препарат) в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено после снижения тяжести явления до ≤1 степени в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов (преднизона или эквивалентного препарата) до ≤10 мг/сутки. При развитии кожных реакций 4 степени тяжести лечение атезолизумабом следует полностью прекратить и назначить кортикостероиды.

У пациентов с подозрением на развитие синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза лечение атезолизумабом следует приостановить. При подтверждении синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза лечение атезолизумабом следует полностью прекратить.

Необходимо соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса назначения атезолизумаба пациенту с тяжелыми или жизнеугрожающими нежелательными кожными реакциями на лечение другими иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами в анамнезе.

Иммуноопосредованные перикардиальные нарушения

При применении атезолизумаба наблюдались случаи развития перикардиальных нарушений, включая перикардит, перикардиальный выпот и тампонаду полости перикарда, в некоторых случаях приводившие к летальному исходу (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития клинических признаков и симптомов перикардиальных нарушений.

При подозрении на развитие перикардита 1 степени лечение атезолизумабом следует приостановить и немедленно обеспечить консультирование кардиолога с диагностическим обследованием в соответствии с актуальными клиническими протоколами. При подозрении на развитие перикардита ≥2 степени лечение атезолизумабом следует приостановить, немедленно начать введение системных кортикостероидов (преднизон или эквивалентный препарат в дозе 1-2 мг/кг массы тела в сутки), обеспечить консультирование кардиолога с диагностическим обследованием в соответствии с актуальными клиническими протоколами. При подтверждении диагноза перикардиального нарушения ≥2 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить (см. раздел 4.2).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Сообщалось о случаях развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в том числе с летальными исходами, у пациентов, получавших атезолизумаб (см. раздел 4.8). Диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза следует рассматривать в тех случаях, когда проявление синдрома высвобождения цитокинов является нетипичным или длительным. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет клинических признаков и симптомов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. При подозрении на гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз прием атезолизумаба должен быть прекращен, пациентов следует направить к профильному специалисту для дальнейшей диагностики и ведения.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

С учетом механизма действия атезолизумаба могут развиваться другие потенциальные иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая неинфекционный цистит.

Необходимо оценить все подозреваемые иммуноопосредованные нежелательные реакции, чтобы исключить другие причины. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов иммуноопосредованных нежелательных реакций и, в зависимости от тяжести реакции, рассмотреть необходимость коррекции лечения и назначения кортикостероидов при наличии показаний (см. разделы 4.2 и 4.8).

Инфузионные реакции

Во время терапии атезолизумабом наблюдались инфузионные реакции (см. раздел 4.8).

При развитии у пациентов инфузионных реакций 1 или 2 степени следует снизить скорость инфузии или прервать инфузию. При развитии у пациентов инфузионных реакций 3 или 4 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить. При развитии у пациентов инфузионных реакций 1 или 2 степени можно продолжить введение атезолизумаба при условии тщательного наблюдения; следует рассмотреть необходимость назначения премедикации антипиретиками и антигистаминными препаратами.

Меры предосторожности, зависящие от основного заболевания

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином при метастатическом неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого

Перед началом лечения лечащим врачам следует учсть сочетанные риски назначения четырехкомпонентной схемы: атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин (см. раздел 4.8).

Применение атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом тройном негативном раке молочной железы

Нейтропения и периферические нейропатии, развившиеся во время лечения атезолизумабом и наб-паклитакселом, могут быть обратимы при прерывании лечения наб-паклитакселом. Лечащим врачам следует учитывать информацию об особых мерах предосторожности и противопоказаниях к применению, приведенной в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) наб-паклитаксел.

Применение атезолизумаба при уротелиальном раке у ранее нелеченых пациентов при невозможности лечения цисплатином

Исходные и прогностические характеристики заболевания в популяции когорты 1 в исследовании IMvigor210 были в целом сопоставимы с таковыми у пациентов, лечение цисплатином для которых считалось бы невозможным, но которые отвечали бы критериям проведения комбинированной химиотерапии на основе карбоплатина. Данные по подгруппе пациентов, которая не отвечала бы критериям проведения любой химиотерапии, ограничены; поэтому таким пациентам атезолизумаб следует назначать с осторожностью после тщательной оценки соотношения потенциальных рисков и пользы на индивидуальной основе.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином

Пациенты с НМРЛ с четкой опухоловой инфильтрацией в крупных сосудах грудной клетки или четкими полостями в легочной ткани, подтвержденными рентгенологическим исследованием, были исключены из базового клинического исследования IMpower150 после нескольких случаев фатального легочного кровотечения, которое является известным фактором риска при лечении бевацизумабом.

В отсутствие данных атезолизумаб следует назначать с осторожностью пациентам данной популяции после тщательной оценки соотношения пользы и рисков.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у пациентов с EGFR геномной опухоловой мутацией НМРЛ с прогрессированием заболевания на терапии эрлотиниб+бевацизумаб

Данные об эффективности атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у пациентов с EGFR геномной опухоловой мутацией с прогрессированием заболевания на терапии эрлотиниб+бевацизумаб в исследовании IMpower150 отсутствуют.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом при гепатоцеллюлярной карциноме

Данные о пациентах с ГЦК и с заболеванием печени степени В по шкале Чайлд-Пью, получавших терапию атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом очень ограничены; в

настоящее время данные о пациентах с ГЦК с заболеванием печени степени С по шкале Чайлд-Пью отсутствуют.

У пациентов, получавших бевацизумаб, повышен риск развития кровотечений; у пациентов с ГЦК, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, были зарегистрированы случаи развития тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, в том числе со смертельным исходом. У пациентов с ГЦК до начала лечения атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом необходимо провести скрининг на наличие варикозно-расширенных вен пищевода с последующим назначением соответствующей терапии.

При развитии у пациентов, получающих комбинированную терапию, кровотечения 3 или 4 степени тяжести применение бевацизумаба следует полностью прекратить. Для получения подробной информации см. общую характеристику бевацизумаба.

Во время терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом может развиться сахарный диабет. Следует контролировать уровень глюкозы в крови до начала лечения и периодически во время терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом по клиническим показаниям.

Применение атезолизумаба в монорежиме в первой линии терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого

Перед инициацией лечения в монорежиме в первой линии терапии пациентов с НМРЛ следует учитывать отсроченный эффект атезолизумаба. При применении атезолизумаба в течение 2.5 месяцев после рандомизации наблюдалось более высокое число летальных исходов с последующим улучшением долгосрочной выживаемости по сравнению с химиотерапией. Специфичных факторов, ассоциированных с ранней смертностью, идентифицировать не удалось (см. раздел 5.1).

Пациенты, исключенные из клинических исследований

Из клинических исследований были исключены пациенты со следующими заболеваниями: аутоиммунное заболевание в анамнезе, пневмонит в анамнезе, активные метастазы в головной мозг, ВИЧ-инфекция, гепатит В или гепатит С (пациенты без ГЦК), значимое сердечно-сосудистое заболевание и пациенты с недостаточной гематологической функцией и функцией органа-мишени. Из клинических исследований были исключены пациенты, получившие живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование; системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммуносупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до включения в исследование; антибиотики в терапевтических концентрациях перорально или внутривенно в течение 2 недель до включения в исследование.

Памятка для пациента

С пациентом следует обсудить риски, связанные с терапией препаратом Тецентрик. Пациента необходимо проинструктировать и выдать памятку, которую он должен всегда иметь при себе.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отдельные исследования фармакокинетического взаимодействия атезолизумаба с другими лекарственными средствами не проводились. Поскольку атезолизумаб подвергается катаболизму, метаболического лекарственного взаимодействия не ожидается.

Перед началом применения атезолизумаба следует избегать использования системных кортикостероидов или иммуносупрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты могут использоваться для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения атезолизумабом и в течение 5 месяцев после окончания терапии.

Беременность

Данные о применении атезолизумаба у беременных женщин отсутствуют. Исследования онтогенетической и репродуктивной токсичности атезолизумаба не проводились. Исследования на животных продемонстрировали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 на мышиных моделях беременности может привести к иммуноопосредованному отторжению развивающегося плода, что ведет к его гибели (см. раздел 5.3). Данные результаты указывают на потенциальный риск, основанный на механизме действия, который заключается в том, что введение атезолизумаба во время беременности может нанести вред плоду, в том числе, обусловить увеличение числа абортов или мертворождения.

Известно, что иммуноглобулины человека класса G1 (IgG1) проникают через плацентарный барьер (атезолизумаб относится к IgG1); следовательно существует вероятность переноса атезолизумаба из организма матери в организм развивающегося плода.

Атезолизумаб не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациентки требует лечения атезолизумабом.

Кормление грудью

Неизвестно, секретируется ли атезолизумаб с грудным молоком у человека. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело и с определенной долей вероятности может присутствовать в молозиве и в малых количествах в молоке. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии препаратом Тецентрик с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери.

Фертильность

Клинические данные о возможном влиянии атезолизумаба на фертильность отсутствуют. Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности атезолизумаба не проводились; однако, согласно данным 26-недельного исследования токсичности многократных доз, атезолизумаб оказывал влияние на менструальные циклы при расчетном значении AUC, примерно в 6 раз превышавшем AUC у пациентов, получавших рекомендованную дозу, при этом эффект был обратимым (см. раздел 5.3). Влияния на мужскую репродуктивную функцию не отмечено.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Тецентрик оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами. Пациентам, испытывающим усталость, следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами до исчезновения симптомов (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности атезолизумаба в монотерапии основан на объединенных данных 4739 пациентов с различными типами опухолей. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>10%) являлись утомляемость (29.9%), снижение аппетита (20.0%), сыпь (20.0%), тошнота (19.4%), диарея (18.4%), гипертермия (18.3%), кашель (18.1%), артрит (16.6%), одышка (16.4%), прурит (13.7%), астения (12.9%), боль в спине (12.5%), рвота (11.9%), инфекция мочевыводящих путей (11.1%) и головная боль (10.5%).

Безопасность применения атезолизумаба в комбинации с другими лекарственными

препаратами, была оценена у 4535 пациентов с различными видами опухолей. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) являлись анемия (36.8%), нейтропения (36.6%), тошнота (35.5%), утомляемость (33.1%), алопеция (28.1%), сыпь (27.8%), диарея (27.6%), тромбоцитопения (27.1%), запор (25.8%), снижение аппетита (24.7%) и периферическая нейропатия (24.4%).

Применение атезолизумаба в адъювантном режиме при НМРЛ

Профиль безопасности атезолизумаба в адъювантном режиме терапии в популяции пациентов с НМРЛ (IMpower010) был преимущественно сопоставим с общим объединённым профилем безопасности режима монотерапии при прогрессирующем процессе. Тем не менее, частота иммуноопосредованных нежелательных реакций на атезолизумаб в исследовании IMpower010 составила 51.7% по сравнению с 38.4% в общей популяции с прогрессирующим заболеванием, получавшей монотерапию. При применении в адъювантном режиме новых иммуноопосредованных нежелательных реакций выявлено не было.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином

В исследовании первой линии терапии НМРЛ (IMpower150) наиболее высокая частота нежелательных явлений наблюдалась при приеме четырех препаратов: атезолизумаба, бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с применением атезолизумаба, паклитаксела и карбоплатина, включая события 3 и 4 степени (63.6% по сравнению с 57.5%), события 5 степени (6.1% по сравнению с 2.5%), нежелательные явления, специфичные для атезолизумаба (52.4% по сравнению с 48.0%), а также нежелательные явления, приводящие к отмене любого из препаратов (33.8% по сравнению с 13.3%).

Сообщалось о более частых случаях тошноты, диареи, стоматита, усталости, гипертермии, воспаления слизистых оболочек, снижения аппетита, снижения массы тела, артериальной гипертензии и протеинурии (с разницей $\geq 5\%$) у пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Другими клинически значимыми нежелательными явлениями, которые чаще наблюдались в группе атезолизумаба, бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина, были носовое кровотечение, кровохарканье, нарушение мозгового кровообращения, включая летальные исходы.

Подробная информация о серьезных нежелательных явлениях представлена в разделе 4.4.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР), зарегистрированные во время лечения атезолизумабом в монотерапии или в комбинированной терапии, перечислены по системно-органным классам (СОК) в соответствии с MedDRA и категориям частоты развития в Таблице 3. Известные характерные для атезолизумаба или различных схем химиотерапии НР, назначаемых независимо друг от друга, могут развиваться при комбинированном применении препаратов, несмотря на отсутствие сообщений об этих реакциях в клинических исследованиях при применении комбинированной терапии. Для описания частоты развития НР используют следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе нежелательные явления указаны в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 3. Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших атезолизумаб

Монотерапия		Комбинированная терапия
Инфекции и инвазии		
Очень часто	инфекции мочевыводящих путей ^a	инфекции легких ^b
Часто		сепсис ^{aj}
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		

Очень часто		анемия, тромбоцитопения ^d , нейтропения ^e , лейкопения ^f
Часто	тромбоцитопения ^d	лимфопения ^g
Редко	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы		
Часто	инфузионная реакция ^h	инфузионная реакция ^h
Эндокринные нарушения		
Очень часто		гипотиреоз ⁱ
Часто	гипотиреоз ^j , гипертиреоз ^j	гипертиреоз ^j
Нечасто	сахарный диабет ^k , надпочечниковая недостаточность ^l	
Редко	гипофизит ^m	
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто	снижение аппетита	снижение аппетита
Часто	гипокалиемия ^{ae} , гипонатриемия ^{af} , гипергликемия	гипокалиемия ^{ae} , гипонатриемия ^{af} , гипомагнезиемия ⁿ
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	головная боль	периферическая нейропатия ^o , головная боль
Часто		обморок, головокружение
Нечасто	синдром Гийена-Барре ^p , менингоэнцефалит ^q	
Редко	миастенический синдром ^r , парез лицевого нерва, миелит	парез лицевого нерва
Нарушения со стороны органа зрения		
Редко	Увеит	
Нарушения со стороны сердца		
Редко	миокардит ^s	
Часто	перикардиальные нарушения ^{ao}	
Нечасто		перикардиальные нарушения ^{ao}
Нарушения со стороны сосудов		
Очень часто		артериальная гипертензия ^{ai}
Часто	артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	кашель, одышка	одышка, кашель, назофарингит ^{am}
Часто	пневмонит ^t , гипоксия ^{ag} , назофарингит ^{am}	дисфония
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	тошнота, рвота, диарея ^u	тошнота, рвота, диарея ^u , запор
Часто	колит ^v , боль в животе, дисфагия, орофарингеальная боль ^w , сухость во рту	стоматит, дисгевзия
Нечасто	панкреатит ^x	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		

Часто	повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гепатит ^y	повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани		
Очень часто	сыпь ^z , пруриз	сыпь ^z , пруриз, алопеция ^{ah}
Часто	сухость кожи	
Нечасто	тяжелые кожные нежелательные реакции ^{ak} , псориаз ^{am}	тяжелые кожные нежелательные реакции ^{ak} , псориаз ^{am}
Редко	пемфигоид	пемфигоид
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Очень часто	артралгия, боль в спине	артралгия, мышечно-скелетная боль ^{aa} , боль в спине
Часто	мышечно-скелетная боль ^{aa}	
Нечасто	миозит ^{ab}	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	повышение концентрации креатинина в крови ^c	протеинурия ^{ac} , повышение концентрации креатинина в крови ^c
Нечасто	нефрит ^{ad}	
Неизвестно	неинфекционный цистит ^{al}	
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	гипертермия, утомляемость, астения	гипертермия, утомляемость, астения, периферический отек
Часто	гриппоподобный синдром, озноб	
Лабораторные и инструментальные данные		
Часто		повышение активности щелочной фосфатазы

^a включая сообщения об инфекции мочевыводящих путей, цистите, пиелонефrite, инфекции мочевыводящих путей, вызванных энтеробактериями рода *Escherichia*, бактериальной инфекции мочевыводящих путей, инфекции почек, остром пиелонефrite, хроническом пиелонефrite, пиелите, почечном абсцессе, стрептококковой инфекции мочевыводящих путей, уретрите, инфекции мочевыводящих путей, вызванных грибками, синегнойной инфекции мочевыводящих путей.

^b включая сообщения о пневмонии, бронхите, инфекции нижних дыхательных путей, инфекционном экссудативном плевrite, трахеобронхите, атипичной пневмонии, абсцессе легкого, инфекционном обострении ХОБЛ, параканкрозной пневмонии, пиопневмотораксе, плевральной инфекции, постпроцедурной пневмонии.

^c включая сообщения о повышении концентрации креатинина в крови, гиперкреатининемии.

^d включая сообщения о тромбоцитопении, снижении числа тромбоцитов.

^e включая сообщения о нейтропении, снижении числа нейтрофилов, фебрильной нейтропении, нейтропеническом сепсисе, гранулоцитопении.

^f включая сообщения о снижении числа лейкоцитов, лейкопении.

^g включая сообщения о лимфопении, снижении числа лимфоцитов.

^h включая сообщения об инфузационной реакции, синдроме высвобождения цитокинов, гиперчувствительности, анафилаксии.

ⁱ включая сообщения о положительном тесте на обнаружение антитиреоидных антител, аутоиммунном гипотиреозе, аутоиммунном тиреоидите, отклонениях уровня тиреотропного гормона в крови, снижении уровня тиреотропного гормона в крови, повышении уровня тиреотропного гормона в крови, эутиреоидном патологическом синдроме, зобе, гипотиреозе, иммunoопосредованном гипотиреозе, микседеме, микседематозной коме, первичном гипотиреозе,

тиреоидном нарушении, снижении уровня тиреоидных гормонов, отклонениях в результатах тестов функционального состояния щитовидной железы, тиреоидите, остром тиреоидите, снижении уровня тироксина, снижении уровня свободного тироксина, повышении уровня свободного тироксина, повышении уровня тироксина, снижении уровня трийодтиронина, отклонениях уровня свободного трийодтиронина, снижении уровня свободного трийодтиронина, повышении уровня свободного трийодтиронина, бессимптомном тиреоидите, хроническом тиреоидите.

^j включая сообщения о гипертиреозе, Базедовой болезни, эндокринной офтальмопатии, экзофталмии.

^k включая сообщения о сахарном диабете, сахарном диабете 1 типа, диабетическом кетоацидозе, кетоацидозе.

^l включая сообщения о надпочечниковой недостаточности, снижении уровня кортикотропного гормона в крови, глюкокортикоидной недостаточности, первичной надпочечниковой недостаточности, вторичной надпочечниковой недостаточности.

^m включая сообщения о гипофизите, нарушении терморегуляции.

ⁿ включая сообщения о гипомагнезии, снижении уровня магния в крови.

^o включая сообщения о периферической нейропатии, аутоиммунной нефропатии, периферической сенсорной нейропатии, полинейропатии, опоясывающим лишае, периферической двигательной нейропатии, невралгической амиотрофии, периферической сенсорно-моторной нейропатии, токсической нейропатии, аксональной нейропатии, пояснично-крестцовой плексопатии, нейропатической артропатии, инфекции периферических нервов, неврите, иммуноопосредованной нейропатии.

^p включая сообщения о синдроме Гийена-Барре, демиелинизирующем полинейропатии.

^q включая сообщения об энцефалите, аутоиммунном энцефалите, менингите, светобоязни.

^r включая сообщения о злокачественной миастении (*myasthenia gravis*).

^s включая сообщения о миокардите, аутоиммунном миокардите и иммуноопосредованном миокардите.

^t включая сообщения о пневмоните, инфильтрации легких, бронхиолите, иммуноопосредованном пневмоните, интерстициальной болезни легких, альвеолите, симптоме «матового стекла», легочной токсичности, лучевом пневмоните.

^u включая сообщения о диарее, позывах к дефекации, учащенном стуле, геморрагической диарее, гипермоторике ЖКТ.

^v включая сообщения о колите, аутоиммунном колите, ишемическом колите, микроскопическом колите, язвенном колите, воспалении в отключённой кишке, иммуноопосредованном энтероколите.

^w включая сообщения о боли в рогоглотке, дискомфорте в рогоглотке, раздражении в горле.

^x включая сообщения об аутоиммунном панкреатите, панкреатите, остром панкреатите, повышении активности липазы, повышении активности амилазы.

^y включая сообщения об асците, аутоиммунном гепатите, гепатоцеллюлярном поражении печени, гепатите, остром гепатите, токсическом гепатите, гепатотоксичности, нарушениях функции печени, лекарственном поражении печени, печеночной недостаточности, жировом гепатозе, очаговом поражении печени, кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода, варикозном расширении вен пищевода.

^z включая сообщения об акне, пустулёзной сыпи, волдырях, кровавых волдырях, дерматите, акнеiformном дерматите, аллергическом дерматите, эксфолиативном дерматите, лекарственном дерматите, экземе, инфицированной экземе, эритеме, эритеме век, сыпи на коже век, стойкой эритеме, фолликулите, фурункулах, дерматите рук, волдырях на губах, кровавых волдырях на губах, синдроме ладонно-подошвенной эритродизестезии, пемфигоиде, сыпи, эритематозной сыпи, везикулезной сыпи, генерализованной сыпи, макулёзной сыпи, пятнисто-папулезной сыпи, папулезной сыпи, папуло-сквамозной сыпи, зудящей сыпи, пустулёзной сыпи, папуло-везикулезной сыпи, скротальном дерматите, себорейном дерматите, шелушении кожи, кожной токсичности, язве кожи.

^{aa} включая сообщения о скелетно-мышечной боли, миалгии, боли в костях.

^{ab} включая сообщения о миозите, рабдомиолизе, ревматической полимиалгии, дерматомиозите, абсцессе мышц, наличии миоглобина в моче.

^{ac} включая сообщения о протеинурии, наличии белка в моче, гемоглобинурии, патологическом изменении мочи, нефротическом синдроме, альбуминурии.

^{ad} включая сообщения о нефrite, аутоиммунном нефrite, нефrite Шенлейна-Геноха, паранеопластическом гломерулонефrite, тубулоинтерстициальном нефrite.

- ^{ae} включая сообщения о гипокалиемии, снижении уровня калия в крови.
- ^{af} включая сообщения о гипонатриемии, снижении уровня натрия в крови.
- ^{ag} включая сообщения о гипоксии, снижении уровня сатурации крови, снижении парциального давления кислорода.
- ^{ah} включая сообщения об алопеции, выпадении бровей или ресниц, очаговой алопеции, тотальной алопеции, гипотрихозе.
- ^{ai} включая сообщения об артериальной гипертензии, повышении кровяного давления, гипертоническом кризе, повышенном систолическом артериальном давлении, диастолической гипертензии, неадекватном контроле кровяного давления, гипертонической ретинопатии, гипертензивной нефропатии, эссенциальной гипертензии, ортостатической гипертензии.
- ^{aj} включая сообщения о сепсисе, септическом шоке, уросепсисе, нейтропеническом сепсисе, легочном сепсисе, бактериальном сепсисе, клебсиеллезном сепсисе, абдоминальном сепсисе, кандидамикотическом сепсисе, эшерихиозном сепсисе, синегнойном сепсисе, стафилококковом сепсисе.
- ^{ak} включая сообщения о буллезном дерматите, эксфолиативной сыпи, мультиформной эритеме, генерализованном эксфолиативном дерматите, токсикодермии, синдроме Стивенса-Джонсона, лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями, токсическом эпидермальном некролизе, кожном васкулите.
- ^{al} включая сообщения о неинфекционном цистите и иммуноопосредованном цистите.
- ^{am} включая сообщения о назофарингите, заложенности носа и ринорее.
- ^{an} включая сообщения о псориазе, псориазиформном дерматите, каплевидном псориазе.
- ^{ao} включая сообщения о перикардите, перикардиальном выпоте, тампонаде сердца и конstrictивном перикардите.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже представлена информация о значимых нежелательных реакциях, отмечавшихся при применении атезолизумаба в режиме монотерапии в клинических исследованиях (см. раздел 5.1). Подробная информация о значимых нежелательных реакциях на атезолизумаб при применении в комбинации представлена, если были отмечены клинически значимые различия по сравнению с монотерапией атезолизумабом. Рекомендации по управлению данными нежелательными реакциями изложены в разделах 4.2 и 4.4.

Иммуноопосредованный пневмонит

Развитие пневмонита наблюдалось у 2.9% (138/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. У двоих из 138 пациентов был зарегистрирован летальный исход. Медиана времени до развития заболевания составила 4.0 месяца (диапазон: от 3 дней до 29.8 месяца). Медиана продолжительности составила 1.8 месяца (диапазон: от 1 дня до 27.8+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие пневмонита привело к прекращению терапии атезолизумабом у 32 (0.7%) пациентов. Пневмонит, потребовавший применения кортикоステроидов, наблюдался у 1.7% (80/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованный гепатит

Развитие гепатита наблюдалось у 1.7% (81/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. У двух из 81 пациентов был зарегистрирован летальный исход. Медиана времени до развития заболевания составила 1.9 месяца (диапазон: от 6 дней до 18.8 месяца). Медиана продолжительности составила 1.9 месяца (диапазон: от 1 дня до 32.4+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие гепатита привело к прекращению терапии атезолизумабом у 16 (0.3%) пациентов. Гепатит, потребовавший применения кортикостеоидов, наблюдался у 0.6% (27/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованный колит

Развитие колита наблюдалось у 1.2% (59/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 4.9 месяца (диапазон: от 15 дней до 17.2 месяца). Медиана продолжительности составила 1.4 месяца (диапазон: от 3 дней до 50.2+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие колита

привело к прекращению терапии атезолизумабом у 22 (0.5%) пациентов. Колит, потребовавший применения кортикоステроидов, наблюдался у 0.6% (27/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Нарушения функции щитовидной железы

Развитие гипотиреоза наблюдалось у 8.4% (400/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 4.2 месяца (диапазон: от 1 дня до 34.5 месяца). Развитие гипотиреоза наблюдалось у 17.4% (86/495) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии в адьювантном режиме лечения НМРЛ. Медиана времени до развития нарушения составила 4.0 месяца (диапазон: от 22 дней до 11.8 месяца).

Развитие гипертиреоза наблюдалось у 2.4% (114/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития нарушения составила 2.76 месяца (диапазон: от 1 дня до 24.3 месяца). Развитие гипертиреоза наблюдалось у 6.5% (32/495) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии в адьювантном режиме лечения НМРЛ. Медиана времени до развития нарушения составила 2.8 месяца (диапазон: от 1 дня до 9.9 месяца).

Надпочечниковая недостаточность

Развитие надпочечниковой недостаточности наблюдалось у 0.5% (23/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития нарушения составила 6.3 месяца (диапазон: от 3 дней до 21.4 месяца). Развитие надпочечниковой недостаточности привело к прекращению терапии атезолизумабом у 5 (0.1%) пациентов. Надпочечниковая недостаточность, потребовавшая применения кортикостероидов, наблюдалась у 0.9% (19/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Гипофизит

Развитие гипофизита наблюдалось у 0.1% (5/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 6.9 месяца (диапазон: от 24 дней до 13.7 месяца). У четырех пациентов (<0.1%) потребовалось применение кортикостероидов, у одного пациента (<0.1%) терапия атезолизумабом была прекращена. Развитие гипофизита наблюдалось у 0.8% (3/393) пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Медиана времени до развития заболевания составила 7.7 месяца (диапазон: от 5.0 до 8.8 месяца). У двух пациентов потребовалось применение кортикостероидов.

Развитие гипофизита наблюдалось у 0.4% (2/473) пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином. Медиана времени до развития заболевания составила 5.2 месяца (диапазон: от 5.1 до 5.3 месяца). У двух пациентов потребовалось применение кортикостероидов.

Сахарный диабет

Развитие сахарного диабета наблюдалось у 0.5% (26/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 5.4 месяца (диапазон: от 3 дней до 29.0 месяца). Развитие сахарного диабета привело к прекращению терапии атезолизумабом у <0.1% (3/4739) пациентов.

Развитие сахарного диабета наблюдалось у 2.0% (10/493) пациентов с ГЦК, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом. Медиана времени до развития заболевания составила 4.4 месяца (диапазон: от 1.2 месяца до 8.3 месяца). Развитие сахарного диабета не привело к приостановке терапии атезолизумабом.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

Развитие менингоэнцефалита наблюдалось у 0.5% (22/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 16 дней (диапазон: от 1 дня до 12.5 месяца). Медиана продолжительности составила 24 дня (диапазон: от 6 дней до 14.5+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель).

Менингоэнцефалит, потребовавший применения кортикостероидов, наблюдался у 0.3%

(12/4739) пациентов, у восьми (0.2%) пациентов терапия атезолизумабом была прекращена.

Иммуноопосредованные нейропатии

Синдром Гийена-Барре и демиелинизирующая полинейропатия

Развитие синдрома Гийена-Барре и демиелинизирующей полинейропатии наблюдалось у 0.1% (6/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 4.1 месяца (диапазон: от 18 дней до 8.1 месяца). Медиана продолжительности составила 8.0 месяца (диапазон: от 18 дней до 24.5+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие синдрома Гийена-Барре привело к прекращению терапии атезолизумабом у 1 пациента (<0.1%). Синдром Гийена-Барре, потребовавший применения кортикостероидов, наблюдался у <0.1% (3/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованный парез лицевого нерва

Парез лицевого нерва развился у <0.1% (1/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Время до развития заболевания составило 29 дней. Длительность составила 1.1 месяца. Событие не потребовало применения кортикостероидов и прекращения терапии атезолизумабом.

Иммуноопосредованный миелит

Миелит развился у <0.1% (1/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Время до развития заболевания составило 3 дня. Событие не потребовало применения кортикостероидов и прекращения терапии атезолизумабом.

Миастенический синдром

Развитие тяжелой миастении наблюдалось у <0.1% (1/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Время до развития заболевания составило 1.2 месяца.

Иммуноопосредованный панкреатит

Развитие панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы, наблюдалось у 0.8% (37/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 5.5 месяца (диапазон: от 1 дня до 24.8 месяца). Медиана продолжительности составила 1 месяц (диапазон: от 3 дней до 40.4+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие панкреатита привело к прекращению терапии атезолизумабом у 3 (<0.1%) пациентов. Панкреатит, потребовавший применения кортикостероидов, наблюдался у 0.1% (7/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованный миокардит

Развитие миокардита наблюдалось у <0.1% (4/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. У одного из 4 пациентов в адъювантной терапии НМРЛ зарегистрирован летальный исход. Медиана времени до развития заболевания составило 3.4 месяца (диапазон: от 1.5 до 4.9 месяца). Медиана продолжительности составила 15 дней (диапазон: от 12 дней до 2.8 месяца). Развитие миокардита привело к прекращению терапии атезолизумабом у 3 (<0.1%) пациентов. У двух (<0.1%) пациентов потребовалось применение кортикостероидов.

Иммуноопосредованный нефрит

Развитие нефрита наблюдалось у 0.2% (11/4739) пациентов, получавших атезолизумаб. Медиана времени до развития заболевания составила 5.1 месяца (диапазон: от 3 дней до 17.5 месяца). Развитие нефрита привело к прекращению терапии атезолизумабом у 5 (0.1%) пациентов. У пяти (0.1%) пациентов потребовалось применение кортикостероидов.

Иммуноопосредованный миозит

Развитие миозита наблюдалось у 0.5% (25/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития заболевания составила 3.5 месяца (диапазон: от 12 дней до 11.5 месяца). Медиана продолжительности составила 3.2 месяца (диапазон: от 9 дней до 51.1+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие миозита, потребовавшее прекращения терапии атезолизумабом, наблюдалось у 6 (0.1%) пациентов.

пациента. У семи (0.1%) пациентов потребовалось применение кортикоидов.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные нежелательные реакции

Развитие тяжелых кожных нежелательных реакций (ТКНР) наблюдалось у 0.6% (30/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. У одного из 30 пациентов был зарегистрирован летальный исход. Медиана времени до развития реакции составила 4.8 месяца (диапазон: от 3 дней до 15.5 месяца). Медиана продолжительности составила 2.4 месяца (диапазон: от 1 дня до 37.5+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Развитие ТКНР, потребовавшее прекращение терапии атезолизумабом, наблюдалось у 3 (<0.1%) пациентов. ТКНР, потребовавшие применения системных кортикоидов, наблюдались у 0.2% (9/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии.

Иммуноопосредованные перикардиальные нарушения

Перикардиальные нарушения развились у 1.0% (48/4739) пациентов, получавших атезолизумаб в монотерапии. Медиана времени до развития реакции составила 1.4 месяца (диапазон: от 6 дней до 17.5 месяца). Медиана продолжительности составила 1.4 месяца (диапазон: от 1 дня до 51.5+ месяца; «+» обозначает цензурированный показатель). Перикардиальные нарушения, потребовавшие прекращения терапии препаратом Тецентрик, наблюдались у 3 (<0.1%) пациентов. Перикардиальные нарушения, потребовавшие назначения системных кортикоидов, наблюдались у 0.1% (7/4739) пациентов.

Иммуногенность

В нескольких исследованиях II и III фазы у 13.1%-54.1% пациентов отмечалось образование антитерапевтических антител (АТА). Пациенты, у которых отмечалось образование АТА, связанных с проводимым лечением, как правило, находились в более плохом общем состоянии и имели более неблагоприятные характеристики заболевания на исходном уровне. Данный дисбаланс в характеристиках здоровья и заболевания на исходном уровне может затруднить интерпретацию анализов фармакокинетики, эффективности и безопасности. Для оценки влияния образования АТА на эффективность терапии были проведены исследовательские анализы с поправкой на дисбаланс в характеристиках здоровья и заболевания на исходном уровне. Данные анализы не исключили возможность снижения эффективности терапии у пациентов, у которых отмечалось образование АТА, по сравнению с пациентами, у которых образование АТА не отмечалось. Медиана времени до начала образования АТА варьировала от 3 до 5 недель. Согласно объединенным данным о пациентах, получавших монотерапию атезолизумабом (N=3460), и комбинированную терапию (N=2285), наблюдалась следующая частота развития нежелательных реакций (НР) для АТА-положительной популяции по сравнению с АТА-отрицательной популяцией, соответственно: НР 3-4 степени 46.2% vs 39.4%; серьезные НР 39.6% vs 33.3%; НР, приводящие к приостановке терапии, 8.5% vs 7.8% (при монотерапии); НР 3-4 степени 63.9% vs 60.9%; серьезные НР 43.9% vs 35.6%; НР, приводящие к приостановке терапии, 22.8% vs 18.4% (для комбинированной терапии). Однако имеющиеся данные не позволяют сделать однозначных выводов о возможных нежелательных реакциях.

Дети

Безопасность атезолизумаба у детей и подростков не установлена. В клиническом исследовании с участием 69 детей (<18 лет) новых сигналов безопасности не обнаружено, а профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста

В целом, различий в профиле безопасности препарата у пациентов ≥ 65 лет и более молодых пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, не наблюдалось. В исследовании IMpower150 у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получающих атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом, был отмечен повышенный риск развития нежелательных реакций.

Данные о пациентах в возрасте ≥ 75 лет, полученные в исследованиях IMpower150,

IMpower133 и IMpower110, очень ограничены и не позволяют сделать выводов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Информация о передозировке атезолизумабом отсутствует.

В случае передозировки необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет развития признаков или симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Моноклональные антитела и конъюгаты антител лекарственных средств. Ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок программируемой гибели клеток 1/лиганд смерти1). Атезолизумаб.

Код ATX L01FF05

Механизм действия

Лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) может экспрессироваться на опухолевых клетках и/или на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. При связывании лиганда PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов.

Атезолизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает активацию противоопухолевого иммунитета без индуцирования антителозависимой клеточной цитотоксичности. Атезолизумаб не ограничивает взаимодействие PD-L2/PD-1, что позволяет поддерживать PD-L2/PD-1-опосредуемые сигналы ингибирования.

Клиническая эффективность и безопасность

Уротелиальная карцинома

Исследование IMvigor211 (G029294): рандомизированное исследование с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР, ранее получавших химиотерапию

Открытое многоцентровое международное рандомизированное исследование III фазы (IMvigor211) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в сравнении с химиотерапией (по выбору исследователя: винфлунин, доцетаксел или паклитаксел) у пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР с прогрессированием заболевания во время или после терапии с

применением платиносодержащих препаратов. Из данного исследования были исключены пациенты с аутоиммунным заболеванием в анамнезе; активными или стероидзависимыми метастазами в головной мозг; пациенты, получившие живую, аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование; пациенты, получившие системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммуносупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до включения в исследование. Оценку образцов опухолей проводили каждые 9 недель в течение первых 54 недель и каждые 12 недель в дальнейшем. Образцы опухолей оценивали перспективно на предмет экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (ИК), результаты использовали для определения подгрупп экспрессии PD-L1 в рамках анализов, описанных ниже.

В общей сложности в исследование был включен 931 пациент. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группы приема атезолизумаба или химиотерапии. Рандомизация была стратифицирована по химиотерапии (винфлунин *vs* таксан), статусу экспрессии PD-L1 на ИК (<5% *vs* ≥ 5%), количеству прогностических факторов риска (0 *vs* 1-3) и наличию метастазов в печени (наличие *vs* отсутствие). Прогностические факторы риска включали в себя период времени с момента предшествующей химиотерапии <3 месяцев, показатель общего состояния по шкале ECOG >0 и уровень гемоглобина <10 г/дл.

Атезолизумаб вводили внутривенно в фиксированной дозе 1200 мг каждые 3 недели. Снижение дозы атезолизумаба не допускалось. Лечение продолжали до утраты клинической пользы по оценке исследователя или до развития неприемлемой токсичности. Винфлунин вводили внутривенно в дозе 320 мг/м² в День 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Паклитаксел вводили внутривенно в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в День 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили внутривенно в дозе 75 мг/м² в День 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Медиана продолжительности лечения у всех пациентов, получавших терапию, составила 2.8 месяца в группе атезолизумаба, 2.1 месяца в группах винфлунина и паклитаксела и 1.6 месяца в группе доцетаксела.

Демографические и исходные характеристики заболевания в популяции первичного анализа были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 67 лет (диапазон: от 31 до 88 лет), 77.1% пациентов были представителями мужского пола. Большинство пациентов были представителями европеоидной расы (72.1%), 53.9% пациентов в группе химиотерапии получали винфлунин, у 71.4% пациентов был, по меньшей мере, один неблагоприятный прогностический фактор риска и у 28.8% пациентов на момент включения в исследование имелись метастазы в печени. Показатель общего состояния по шкале ECOG на момент включения в исследование составил 0 (45.6%) или 1 (54.4%). У 71.1% пациентов основной локализацией первичной опухоли являлся мочевой пузырь, у 25.4% пациентов диагностирована уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей. В исследовании участвовали 24.2% пациентов, которые получали только предшествующую адьювантную или неoadьювантную терапию платиносодержащими препаратами с прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании IMvigor211 была общая выживаемость (OS, Overall Survival). Вторичными конечными точками эффективности, которые оценивали по установленным исследователем Критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1), были частота объективного ответа (ORR, Objective Response Rate), выживаемость без прогрессирования (PFS, Progression Free Survival), а также продолжительность ответа (DOR, Duration of Response).

Сравнения показателей OS между группами лечения и контроля в популяциях ИК2/3, ИК1/2/3 и ITT (Intention-to-treat=все рандомизированные пациенты, получившие не менее

одной дозы исследуемого препарата), проводили с использованием иерархической процедуры с фиксированной последовательностью на основании стратифицированного логрангового критерия на 5% двухстороннем уровне следующим образом: этап 1 - популяция ИК2/3; этап 2 - популяция ИК 1/2/3; этап 3 – все пациенты. Результаты анализа OS по каждому из этапов 2 и 3 могли быть формально проверены на статистическую значимость только в том случае, если результат на предыдущем этапе был статистически значимым.

Медиана выживаемости после завершения терапии составила 17 месяцев. Результаты первичного анализа исследования IMvigor211 свидетельствовали о недостижении первичной конечной точки - OS. При применении атезолизумаба не было продемонстрировано статистически значимого преимущества выживаемости по сравнению с химиотерапией у пациентов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком. По предварительно определенному порядку иерархического тестирования сначала тестировали популяцию ИК2/3, ОР OS 0.87 (95% ДИ: 0.63, 1.21; медиана OS 11.1 vs 10.6 месяца в группах атезолизумаба и химиотерапии, соответственно). Стратифицированное р-значение логрангового критерия составило 0.41, в связи с чем результаты не считаются статистически значимыми в данной популяции пациентов. Как следствие, выполнение формальных тестов статистической значимости в отношении OS в популяции ИК1/2/3 или в популяции всех пациентов не представлялось возможным, и результаты данных анализов считались бы исследовательскими. Ключевые результаты в популяции всех пациентов обобщены в Таблице 4. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки OS в популяции всех пациентов приведена на Рисунке 1.

Был проведен исследовательский обновленный анализ выживаемости с медианой продолжительности периода последующего наблюдения 34 месяца в ITT-популяции. Медиана OS составила 8.6 месяца (95% ДИ: 7.8, 9.6) в группе атезолизумаба и 8.0 месяцев (95% ДИ: 7.2, 8.6) в группе химиотерапии с отношением рисков 0.82 (95% ДИ: 0.71, 0.94). В соответствии с тенденцией, отмеченной при первичном анализе показателя 12-месячной OS, численно более высокие показатели 24-месячной и 30-месячной OS в ITT-популяции наблюдались у пациентов в группе атезолизумаба по сравнению с группой химиотерапии. Процент выживших пациентов через 24 месяца (по оценке Каплана-Мейера) составил 12.7% в группе химиотерапии и 22.5% в группе атезолизумаба; процент выживших через 30 месяцев (по оценке Каплана-Мейера) составил 9.8% в группе химиотерапии и 18.1% в группе атезолизумаба.

Таблица 4. Обзор эффективности в популяции всех пациентов (исследование IMvigor211)

Конечная точка эффективности	Атезолизумаб (n=467)	Химиотерапия (n=464)
Первичная конечная точка эффективности		
OS*		
Количество случаев летального исхода (%)	324 (69.4%)	350 (75.4%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	8.6	8.0
95% ДИ	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Стратифицированный показатель [†] отношения рисков (95% ДИ)		0.85 (0.73, 0.99)
Показатель 12-месячной OS (%)**	39.2%	32.4%
Вторичные и исследовательские конечные точки		
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
Количество событий (%)	407 (87.2%)	410 (88.4%)
Медиана продолжительности PFS	2.1	4.0

(месяцы)		
95% ДИ	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Стратифицированный показатель отношения рисков (95% ДИ)	1.10 (0.95, 1.26)	
ORR по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
	n=462	n=461
Количество подтвержденных пациентов, ответивших на лечение (%)	62 (13.4%)	62 (13.4%)
95% ДИ	10.45, 16.87	10.47, 16.91
Количество случаев полного ответа (%)	16 (3.5%)	16 (3.5%)
Количество случаев частичного ответа (%)	46 (10.0%)	46 (10.0%)
Количество случаев стабилизации заболевания (%)	92 (19.9%)	162 (35.1%)
DOR по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
	n=62	n=62
Медиана (месяцы)***	21.7	7.4
95% ДИ	13.0, 21.7	6.1, 10.3

ДИ = доверительный интервал; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость; PFS, Progression Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST v1.1 = критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1.

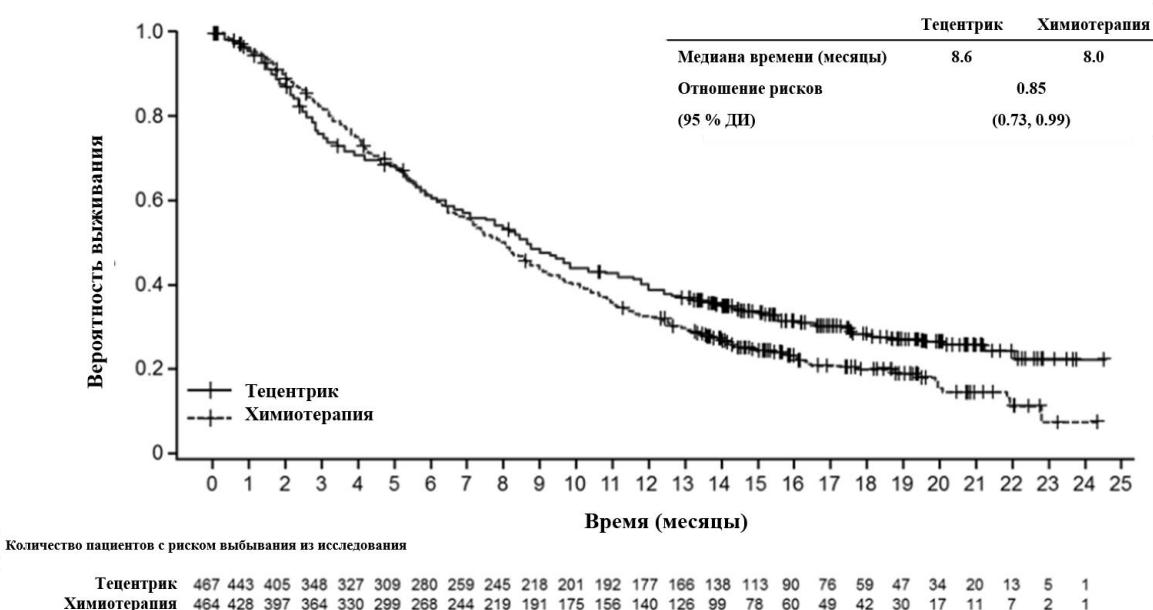
* Анализ показателя OS в популяции всех пациентов был выполнен на основании стратифицированного логрангового критерия; результаты представлены только для целей описания ($p=0.0378$); в соответствии с заранее заданной иерархией анализа, p -значение для анализа OS популяции всех пациентов не может считаться статистически значимым.

‡ Рандомизация была стратифицирована по химиотерапии (винфлунин *vs* таксан), статусу экспрессии PD-L1 на ИК ($<5\% \text{ vs } \geq 5\%$), количеству прогностических факторов риска ($0 \text{ vs } 1-3$) и метастазам в печени (наличие *vs* отсутствие).

** По оценке с использованием кривой Каплана-Майера.

*** Ответы сохранялись у 63% пациентов в группе атезолизумаба и у 21% пациентов в группе химиотерапии.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки общей выживаемости (исследование IMvigor211)



Исследование IMvigor210 (G029293): несравнительное исследование с участием ранее нелеченых пациентов с уротелиальной карциномой, невосприимчивых к цисплатину, и пациентов с уротелиальной карциномой, ранее получавших химиотерапию

Было проведено многоцентровое международное двухкогортное несравнительное клиническое исследование II фазы IMvigor210 с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР (также известным как рак мочевого пузыря).

В исследовании принимали участие, в общей сложности, 438 пациентов, распределенных в две когорты. В Когорту 1 были включены ранее нелеченные пациенты с местнораспространенным или метастатическим УР, невосприимчивые или не отвечающие критериям химиотерапии на основе цисплатина, или у которых было отмечено прогрессирование заболевания, по меньшей мере, через 12 месяцев после неоадьювантовой или адьювантовой химиотерапии платиносодержащими препаратами. В Когорту 2 были включены пациенты, прошедшие, по меньшей мере, один курс химиотерапии препаратами на основе платины по поводу местнораспространенного или метастатического УР, либо у которых было отмечено прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после неоадьювантовой или адьювантовой химиотерапии платиносодержащими препаратами.

В Когорте 1 119 пациентов получали атезолизумаб внутривенно в дозе 1200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания. Медиана возраста составила 73 года. Большая часть пациентов были представителями мужского пола (81%), большинство пациентов были европеоидной расы (91%).

В Когорту 1 были включены 45 пациентов (38%) с показателем общего состояния по шкале ECOG 0, 50 пациентов (42%) с показателем общего состояния по шкале ECOG 1 и 24 пациента (20%) с показателем общего состояния по шкале ECOG 2, 35 пациентов (29%) без факторов риска Байорина (показатель общего состояния по шкале ECOG ≥ 2 и висцеральные метастазы), 66 пациентов (56%) с одним фактором риска Байорина и 18 пациентов (15%) с двумя факторами риска Байорина, 84 пациента (71%) с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <60 мл/мин) и 25 пациентов (21%) с метастазами в печени.

Первичной конечной точкой эффективности в Когорте 1 была подтвержденная частота объективного ответа (ORR) по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) с использованием RECIST v1.1.

Первичные анализы были выполнены после прохождения всеми пациентами последующего наблюдения продолжительностью, по меньшей мере, 24 недели. Медиана продолжительности периода лечения составила 15.0 недель, а медиана продолжительности периода последующего наблюдения составила 8.5 месяца у всех пациентов. Продемонстрированы клинически значимые показатели ORR по оценке ННК с использованием RECIST v1.1; однако по сравнению с предварительно заданной исторической контрольной частотой ответа 10% статистическая значимость для первичной конечной точки не была достигнута. Подтвержденные показатели ORR по оценке ННК с использованием RECIST v1.1 составили 21.9% (95% ДИ: 9.3, 40.0) у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$, 18.8% (95% ДИ: 10.9, 29.0) у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ и 19.3% (95% ДИ: 12.7, 27.6) у всех пациентов. Медиана продолжительности ответа (DOR) не была достигнута в какой-либо из подгрупп экспрессии PD-L1 и в популяции всех пациентов. Данные для оценки OS были недостаточными, показатель отношения "пациент-НР" составил приблизительно 40%. Медиана OS для всех подгрупп пациентов (экспрессия PD-L1 $\geq 5\%$ и $\geq 1\%$) и для популяции всех пациентов составила 10.6 месяца.

Был проведен обновленный анализ при медиане продолжительности периода последующего наблюдения на предмет выживаемости 17.2 месяца в Когорте 1, результаты которого обобщены в Таблице 5. Медиана DOR не была достигнута ни в одной из подгрупп экспрессии PD-L1, а также в популяции всех пациентов.

Таблица 5. Обзор результатов обновленного анализа эффективности (исследование IMvigor210, Когорта 1)

Конечная точка эффективности	PD-L1 экспрессия $\geq 5\%$ на ИК	PD-L1 экспрессия $\geq 1\%$ на ИК	Все пациенты
ORR (по оценке ННК, RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	9 (28.1%)	19 (23.8%)	27 (22.7%)
95% ДИ	13.8, 46.8	15.0, 34.6	15.5, 31.3
Количество случаев полного ответа (%)	4 (12.5%)	8 (10.0%)	11 (9.2%)
95% ДИ	(3.5, 29.0)	(4.4, 18.8)	(4.7, 15.9)
Количество случаев частичного ответа (%)	5 (15.6%)	11 (13.8%)	16 (13.4%)
95% ДИ	(5.3, 32.8)	(7.1, 23.3)	(7.9, 20.9)
DOR (по оценке ННК, RECIST v1.1)	n=9	n=19	n=27
Пациенты с событием (%)	3 (33.3%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	NE (11.1, NE)	NE (NE)	NE (14.1, NE)
PFS (по оценке ННК, RECIST v1.1)	n=32	n=80	n=119
Пациенты с событием (%)	24 (75.0%)	59 (73.8%)	88 (73.9%)
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	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
Пациенты с событием (%)	18 (56.3%)	42 (52.5%)	59 (49.6%)
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	12.3 (6.0, NE)	14.1 (9.2, NE)	15.9 (10.4, NE)
Показатель OS за 1 год (%)	52.4%	54.8%	57.2%

ДИ = доверительный интервал; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; ИК = иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие ткань опухоли; ННК = независимый наблюдательный комитет; NE = не поддающийся оценке; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость; PFS, Progression Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1.

В Когорте 2 комбинированными первичными конечными точками эффективности были подтвержденная ORR по оценке ННК с использованием RECIST v1.1 и ORR по оценке исследователя в соответствии с модифицированными критериями RECIST (mRECIST). 310 пациентов получали атезолизумаб внутривенно в дозе 1200 мг каждые 3 недели до утраты клинической пользы. Первичный анализ в Когорте 2 был выполнен после прохождения всеми пациентами последующего наблюдения продолжительностью, по меньшей мере, 24 недели. В исследовании были достигнуты комбинированные первичные конечные точки в Когорте 2, что свидетельствовало о статистически значимых показателях ORR по оценке ННК с использованием RECIST v1.1 и по оценке исследователя с использованием mRECIST в сравнении с предварительно заданной исторической контрольной частотой ответа 10%.

Также был проведен анализ при медиане продолжительности периода последующего наблюдения на предмет выживаемости 21.1 месяца в Когорте 2. Подтвержденные показатели ORR по оценке ННК с использованием RECIST v1.1 составили 28.0% (95% ДИ: 19.5, 37.9) у пациентов с экспрессией PD-L1 >5%, 19.3% (95% ДИ: 14.2, 25.4) у

пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ и 15.8% (95% ДИ: 11.9, 20.4) у всех пациентов. Подтвержденные показатели ORR по оценке исследователя с использованием mRECIST составили 29.0% (95% ДИ: 20.4, 38.9) у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$, 23.7% (95% ДИ: 18.1, 30.1) у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ и 19.7% (95% ДИ: 15.4, 24.6) у всех пациентов.

Показатель частоты полного ответа по оценке ННК с использованием RECIST v1.1 в популяции всех пациентов составил 6.1% (95% ДИ: 3.7, 9.4). В Когорте 2 медиана DOR не была достигнута в любой из подгрупп экспрессии PD-L1 или в популяции всех пациентов, однако была достигнута у пациентов с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ (13.3 месяца, 95% ДИ 4.2, NE). Показатель OS через 12 месяцев составил 37% у всех пациентов.

Исследование IMvigor130 (W030070): многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы применения атезолизумаба в монотерапии и в комбинации с химиотерапией препаратами на основе платины у пациентов с нелеченой местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой

Основываясь на рекомендации Независимого комитета по мониторингу данных (iDMC) по результатам проведенного ранее анализа данных о выживаемости, набор пациентов с низкой опухолевой экспрессией PD-L1 (окрашивание менее 5% иммунных клеток, которое указывало на положительную реакцию на PD-L1, по результатам имmunогистохимического исследования) в подгруппу лечения атезолизумабом в монотерапии был прекращен после подтверждения факта снижения уровня общей выживаемости в данной подгруппе. iDMC не было представлено никаких рекомендаций в отношении изменения терапии для пациентов, которые уже были рандомизированы и получали терапию в группе монотерапии. Внесение каких-либо других изменений рекомендовано не было.

Немелкоклеточный рак легкого

Адъювантная терапия НМРЛ на ранней стадии

Исследование IMpower010 (GO29527): рандомизированное исследование III фазы с участием пациентов с НМРЛ после оперативного вмешательства и химиотерапии платиносодержащими препаратами

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы GO29527 (IMpower010) было проведено для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба для адъювантной терапии пациентов со стадией IV (опухоли ≥ 4 см) - IIIА НМРЛ (согласно Союза международного контроля над раком/Американского объединенного комитета по системе определения стадии рака, 7-е издание).

Следующие критерии отбора определяют пациентов с высоким риском рецидива, которые включены в терапевтические показания и отражают популяцию пациентов со стадией II–IIIА в соответствии с 7-м изданием системы стадирования:

Размер опухоли ≥ 5 см; или опухоли любого размера N1 либо N2; или опухоли, инвазирующие в грудные структуры (непосредственно в париетальную плевру, грудную стенку, диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевру, париетальный перикард, средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка, бифуркацию трахеи); или опухоли, поражающие главный бронх < 2 см дистальнее бифуркации трахеи, но без вовлечения бифуркации; или опухоли, ассоциированные с ателектазом или обструктивным пневмонитом всего легкого; или опухоли с отдельным(и) узлом(ами) в той же доле или в другой ипсолатеральной доле, что и первичная опухоль.

В исследование не включали пациентов с опухолями N2, прорастающими в средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка, бифуркацию трахеи или с отдельным(и) опухолевым(и) узлом(ами) в другой ипсолатеральной доле.

В общей сложности у 1280 включенных в исследование пациентов была проведена полная резекция опухоли, и они удовлетворяли критериям для получения до 4 циклов

химиотерапии на основе цисплатина. Схемы химиотерапии на основе цисплатина описаны в Таблице 6.

Таблица 6. Режимы адъювантной химиотерапии (исследование IMpower010)

Адъювантная химиотерапия на основе цисплатина: Цисплатин в дозе из расчета 75 мг/м ² внутривенно в День 1 каждого 21-дневного цикла совместно с одним из следующих режимов терапии	Винорельбин 30 мг/м ² внутривенно, в Дни 1 и 8 Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в День 1 Гемцитабин 1250 мг/м ² внутривенно, в Дни 1 и 8 Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно, в День 1(неплоскоклеточный)
---	---

После завершения химиотерапии на основе цисплатина (до четырех циклов) в общей сложности 1005 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения атезолизумаба (группа А) или наилучшей поддерживающей терапии (BSC, Best Supportive Care) (группа В). Атезолизумаб вводили в виде фиксированной дозы 1200 мг путем внутривенной инфузии каждые 3 недели в течение 16 циклов либо до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рандомизация была стратифицирована по полу, стадии заболевания, гистологии и экспрессии PD-L1.

Пациенты были исключены, если у них в анамнезе были аутоиммунные заболевания; иммунизация живой аттенуированной вакциной в течение 28 дней до рандомизации; введение системных иммуностимуляторов в течение 4 недель или системных иммунодепрессантов в течение 2 недель до рандомизации. Оценки опухолей проводились в фазе рандомизации и каждые 4 месяца в течение первого года после Цикла 1, Дня 1, затем каждые 6 месяцев до пятого года, а затем ежегодно.

Демографические и исходные характеристики заболевания в ITT-популяции были хорошо сбалансированы между группами лечения. Средний возраст составил 62 года (от 26 до 84 лет), 67% пациентов были мужчинами. Большинство пациентов были европеоидной расы (73%), а 24% — азиатами. Большинство пациентов были нынешними или бывшими курильщиками (78%), а исходный статус ECOG у пациентов был 0 (55%) или 1 (44%). В целом, у 12% пациентов была стадия IV, у 47% — стадия II и у 41% — стадия IIIA. Процент пациентов с опухолями с экспрессией PD-L1 на OK $\geq 1\%$ и $\geq 50\%$, согласно анализа, проведенного на VENTANA PD-L1 (SP263), составил 55% и 26% соответственно. Первичным показателем эффективности была безрецидивная выживаемость (DFS) по оценке исследователя. DFS определяли как время от даты рандомизации до даты возникновения любого из следующих событий: первый документально подтвержденный рецидив заболевания, новый первичный НМРЛ или смерть по любой причине, в зависимости от того, что произошло раньше. Первичная цель эффективности заключалась в оценке безрецидивной выживаемости в популяции пациентов с заболеванием на стадии II–IIIA с экспрессией PD-L1 на OK $\geq 1\%$. Ключевые вторичные цели эффективности заключались в оценке безрецидивной выживаемости в популяции пациентов с заболеванием на стадии II–IIIA с экспрессией PD-L1 на OK $\geq 50\%$ и оценке общей выживаемости (OS) в ITT-популяции.

На момент проведения промежуточного анализа DFS исследование достигло своей основной конечной точки. Медиана времени наблюдения составила примерно 32 месяца. При анализе пациентов с заболеванием на стадии II–IIIA с экспрессией PD-L1 на OK $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-транслокаций (n=209) наблюдалось клинически значимое улучшение показателя безрецидивной выживаемости в группе атезолизумаба по сравнению с группой BSC (Таблица 7). Данные по OS на момент проведения промежуточного анализа DFS были незрельмы: примерно 16.3% летальных исходов в целом были зарегистрированы в популяции пациентов с заболеванием на стадии II–IIIA с экспрессией PD-L1 на OK $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-

транслокаций. Исследовательский анализ OS показал тенденцию в пользу атезолизумаба по сравнению с BSC со стратифицированным OR 0.39 (95% ДИ: 0.18, 0.82) в этой популяции пациентов.

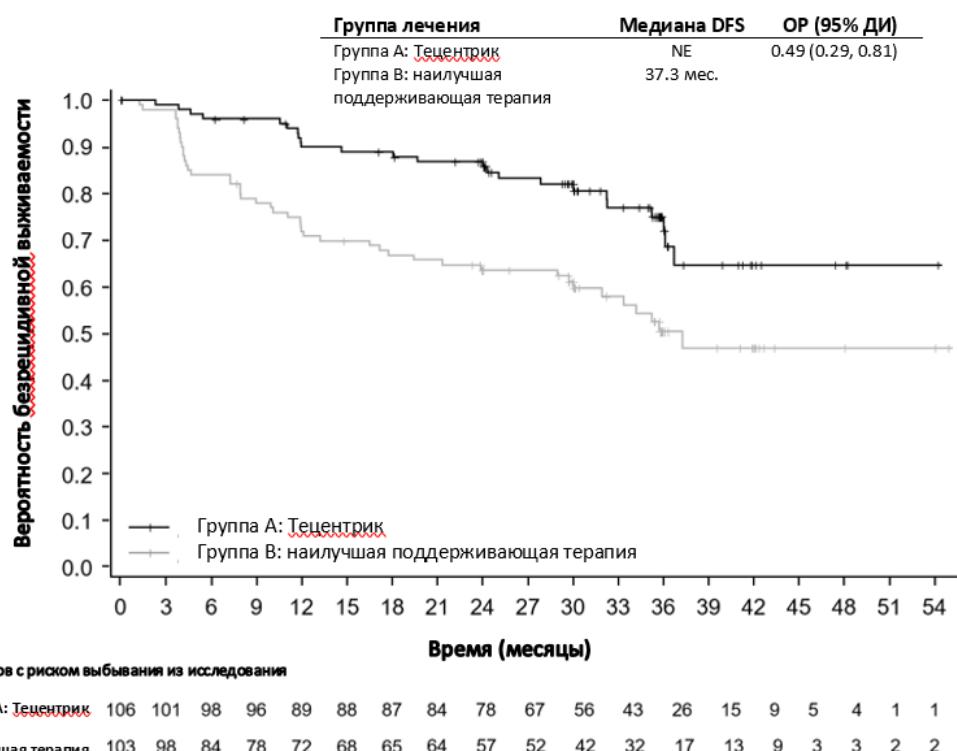
Ключевые результаты эффективности для популяции пациентов с заболеванием на стадии II–IIIА с экспрессией PD-L1 на ОК $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-транслокаций, обобщены в Таблице 7. Кривая Каплана-Мейера для DFS представлена на Рисунке 2.

Таблица 7. Обзор эффективности у пациентов с заболеванием на стадии II–IIIА с экспрессией PD-L1 на ОК $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-транслокаций (IMpower010)

Конечная точка эффективности	Группа А (Атезолизумаб)	Группа В (Наилучшая поддерживающая терапия)
DFS по оценке исследователя	n = 106	n = 103
Количество событий (%)	24 (22.6%)	45 (43.7%)
Медиана продолжительности DFS (месяцы)	NE	37.3
95% ДИ	NE, NE	30.1, NE
Стратифицированное отношение рисков (95% ДИ)		0.49 (0.29, 0.81)
Показатель 3-летней DFS (%)	75.1	50.4

DFS = безрецидивная выживаемость; ДИ = доверительный интервал; NE = не поддающийся оценке

Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера безрецидивной выживаемости у пациентов с заболеванием на стадии II–IIIА с экспрессией PD-L1 на ОК $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-транслокаций (IMpower010)



Наблюдавшееся улучшение показателя безрецидивной выживаемости в группе атезолизумаба по сравнению с группой BSC последовательно демонстрировалось в большинстве заранее определенных подгрупп в популяции пациентов с заболеванием на стадии II–IIIА с экспрессией PD-L1 на ОК $\geq 50\%$, с отсутствием EGFR мутаций или ALK-транслокаций, включая пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (нестратифицированный показатель ОР 0.35, 95% ДИ: 0.18, 0.69; медиана DFS 35.7 месяца vs NE) и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (нестратифицированный показатель ОР 0.60, 95% ДИ: 0.29, 1.26; медиана DFS 36.7 месяца vs NE).

Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого

Исследование IMpower150 (GO29436): рандомизированное исследование III фазы применения атезолизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином с или без бевацизумаба у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии

Для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином с или без бевацизумаба у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии, было проведено открытое многоцентровое международное рандомизированное исследование III фазы IMpower150.

Из клинических исследований были исключены пациенты с наличием аутоиммунных заболеваний в анамнезе; пациенты, получившие живую, аттенуированную вакцину в течение 28 дней до рандомизации; пациенты, получившие системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммуносупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до рандомизации; пациенты с активными или нелеченными метастазами в головной мозг, с опухолевой инфильтрацией в крупные сосуды грудной клетки или наличием легочных каверн, подтвержденных результатами рентгенографии. Оценку образцов опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 48 недель после Дня 1 цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем. Образцы опухолей оценивали на предмет определения подгрупп экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (ОК) и иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (ИК), для анализа, описанного ниже.

В исследование были включены и рандомизированы (1:1:1) 1202 пациента для получения схем терапии, описанных в Таблице 8. Рандомизация была стратифицирована по полу, наличию метастазов в печени и уровню экспрессии PD-L1 на ОК и ИК.

Таблица 8. Режимы внутривенной терапии (исследование IMpower150)

Схема лечения	Фаза индукции (Четыре или шесть 21-дневных цикла)	Поддерживающий режим (21-дневные циклы)
A	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Атезолизумаб ^a (1200 мг)
B	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + бевацизумаб ^d (15 мг/кг массы тела) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + бевацизумаб ^d (15 мг/кг массы тела)
C	Бевацизумаб ^d (15 мг/кг массы тела) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Бевацизумаб ^d (15 мг/кг массы тела)

^a Атезолизумаб вводили до утраты клинической пользы по оценке исследователя

^b Начальная доза паклитаксела у пациентов азиатской расы/этноса составляла 175 мг/м² ввиду более высокого уровня гематологической токсичности у пациентов из стран Азии по сравнению с пациентами из других стран

^c Паклитаксел и карбоплатин вводили до завершения 4 или 6 циклов или до прогрессирования заболевания, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше

^d Бевацизумаб вводили до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности

Демографические и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 63 года (диапазон: от 31 до 90 лет), 60% пациентов были представителями мужского пола. Большинство пациентов были представителями европеоидной расы (82%). Приблизительно у 10% пациентов имелась установленная EGFR геномная мутация, у 4% - подтвержденные ALK-транслокации опухолей, у 14% были метастазы в печени на момент включения в исследование, большинство пациентов были курильщиками на момент проведения анализа или в прошлом (80%). Показатель общего состояния по шкале ECOG на момент включения в исследование составил 0 (43%) или 1 (57%). У 51% пациентов наблюдались показатели уровня экспрессии PD-L1 на ОК или ИК $\geq 1\%$, у 49% показатели уровня экспрессии PD-L1 на ОК или ИК составили <1%.

На момент проведения окончательного анализа PFS медиана периода последующего наблюдения составила 15.3 месяца. В ITT-популяции пациентов, включая пациентов с EGFR мутациями или ALK-транслокациями, которые ранее должны были получить терапию ингибиторами тирозинкиназы, в Группе В по сравнению с Группой С были продемонстрированы клинически значимые улучшения показателя PFS (OP 0.61, 95% ДИ: 0.52, 0.72; медиана PFS 8.3 vs 6.8 месяца).

На момент проведения промежуточного анализа OS медиана периода последующего наблюдения составила 19.7 месяца. Основные результаты данного исследования, а также результаты обновленного анализа PFS в ITT-популяции пациентов обобщены в Таблицах 9 и 10. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки OS в ITT-популяции пациентов приведена на Рисунке 3. На Рисунке 4 обобщены результаты OS в ITT-популяции пациентов и подгруппах PD-L1. Обновленные результаты PFS также приведены на Рисунках 5 и 6.

Таблица 9. Обзор обновленных данных эффективности в ITT-популяции пациентов (исследование IMpower150)

Конечная точка эффективности	Группа А (атезолизумаб+ паклитаксел+ карбоплатин)	Группа В (атезолизумаб+ бевацизумаб+ паклитаксел+ карбоплатин)	Группа С (бевацизумаб+ паклитаксел+ карбоплатин)
Вторичные конечные точки[#]			
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)*	n=402	n=400	n=400
Количество событий (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)	355 (88.8%)
Медиана продолжительности PFS (месяцы)	6.7	8.4	6.8
95% ДИ	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
Стратифицированный показатель отношения рисков ^{‡,§} (95% ДИ)	0.91 (0.78, 1.06)	0.59 (0.50, 0.69)	-
p-значение ^{1,2}	0.2194	< 0.0001	
12-месячная PFS (%)	24	38	20
Промежуточный анализ OS*			
Количество случаев летального исхода (%)	n= 402 206 (51.2%)	n=400 192 (48.0%)	n=400 230 (57.5%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	19.5	19.8	14.9
95% ДИ	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)	(17.4, 24.2)

Стратифицированный показатель отношения рисков ^{‡^} (95% ДИ)	0.85 (0.71, 1.03)	0.76 (0.63, 0.93)	-
р-значение ^{1,2}	0.0983	0.006	
6-месячная OS (%)	84	85	81
12-месячная OS (%)	66	68	61
Общий наилучший ответ по оценке исследователя^{3*} (RECIST v1.1)	n=401	n=397	n=393
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	163 (40.6%) (35.8, 45.6)	224 (56.4%) (51.4, 61.4)	158 (40.2%) (35.3, 45.2)
Количество случаев полного ответа (%)	8 (2.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
Количество случаев частичного ответа (%)	155 (38.7%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
DOR по оценке исследователя^{3*} (RECIST v1.1)	n=163	n=224	n=158
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	8.3 (7.1, 11.8)	11.5 (8.9, 15.7)	6.0 (5.5, 6.9)

Первичные конечные точки PFS и OS подвергались анализу в ИТТ-популяции с мутациями дикого типа (ДТ), т.е. пациенты с EGFR геномной мутацией или ALK-транслокациями были исключены.

¹ На основании стратифицированного логрангового критерия

² С информационной целью; в ИТТ-популяции, по предварительно определенному порядку иерархического тестирования формального сравнения между Группами В и С, Группой А и С не проводилось

³ Общий наилучший ответ при полном и частичном ответе

[‡] Стратификация по полу, наличию метастазов в печени и экспрессии PD-L1 на ОК и ИК

[^] Группа С – сравнительная группа для всех отношений рисков

* Обновленный анализ PFS и промежуточный анализ OS на момент окончания сбора клинических данных 22 января 2018 года

PFS, progression-free survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST v1.1 = критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1.

ДИ = доверительный интервал; DOR, duration of response = продолжительность ответа; OS, overall survival = общая выживаемость

Таблица 10. Обзор обновленных сравнительных данных эффективности в Группах А и В в ИТТ-популяции пациентов (исследование IMpower150)

Конечная точка эффективности	Группа А (атезолизумаб+паклитаксел+карбоплатин)	Группа В (атезолизумаб+бевацизумаб+паклитаксел+карбоплатин)
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)*	n=402	n=400
Количество событий (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)
Медиана продолжительности PFS (месяцы)	6.7	8.4
95% ДИ	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)
Стратифицированный показатель отношения рисков ^{‡^} (95% ДИ)	0.67 (0.57, 0.79)	< 0.0001
р-значение ^{1,2}		
Промежуточный анализ OS*	n=402	n=400
Количество случаев летального исхода (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)
	19.5	19.8

Медиана времени до развития события (месяцы)	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)
95% ДИ		
Стратифицированный показатель отношения рисков ^{†,^} (95% ДИ)	0.90 (0.74, 1.10)	
р-значение ^{1,2}	0.3000	

¹ На основании стратифицированного логрангового критерия

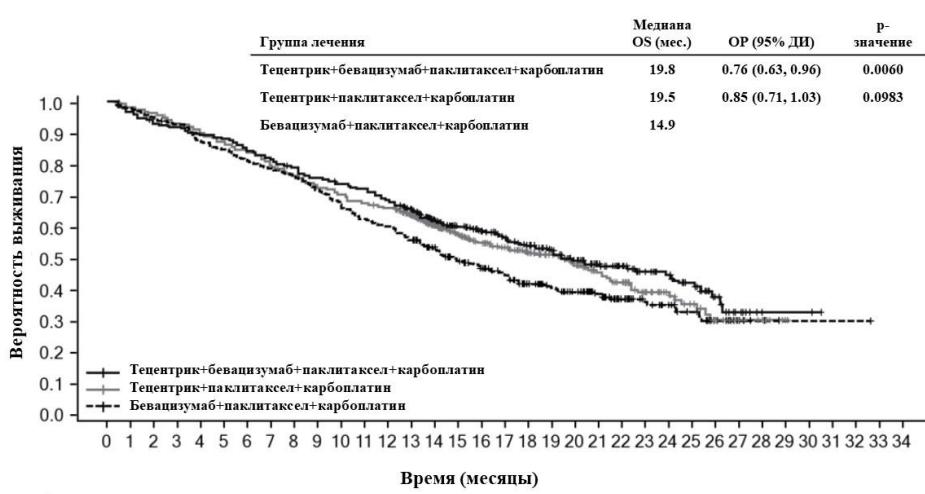
² С информационной целью; в ИТТ-популяции, по предварительно определенному порядку иерархического тестирования сравнения между группами А и В не проводилось

† Стратификация по полу, наличию метастазов в печени и уровню экспрессии PD-L1 на ОК и ИК

* Обновленный анализ PFS и промежуточный анализ OS на момент окончания сбора клинических данных 22 января 2018 года

^ Группа А – сравнительная группа для всех отношений рисков

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки общей выживаемости в ИТТ-популяции пациентов (исследование IMpower150)



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

Рисунок 4. Метаанализ сравнительных данных общей выживаемости по уровню экспрессии PD-L1 в ИТТ-популяции пациентов в Группах В и С (исследование IMpower150)

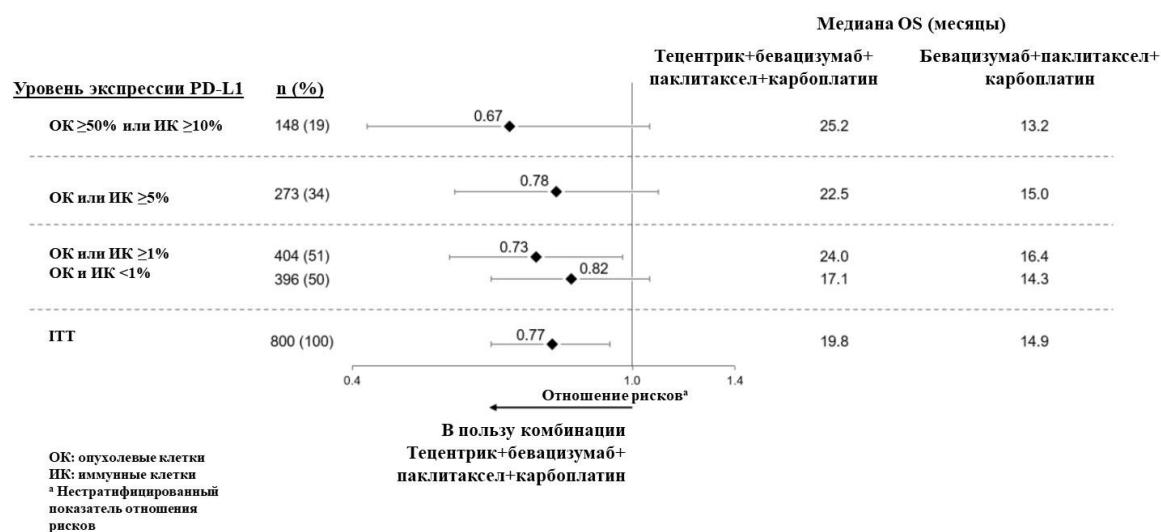


Рисунок 5. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки выживаемости без прогрессирования в ITT-популяции пациентов (исследование IMpower150)

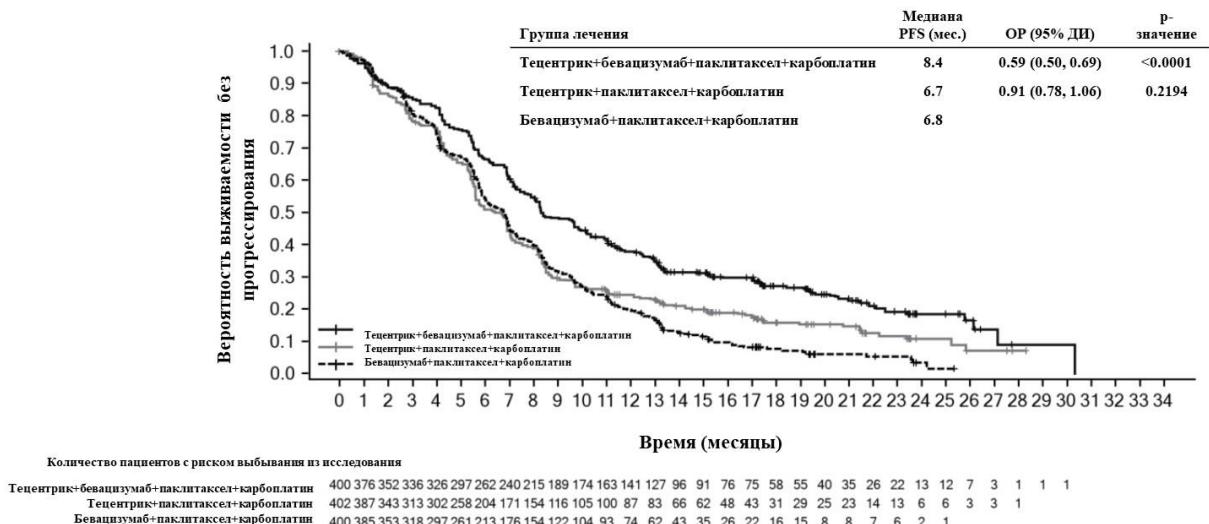
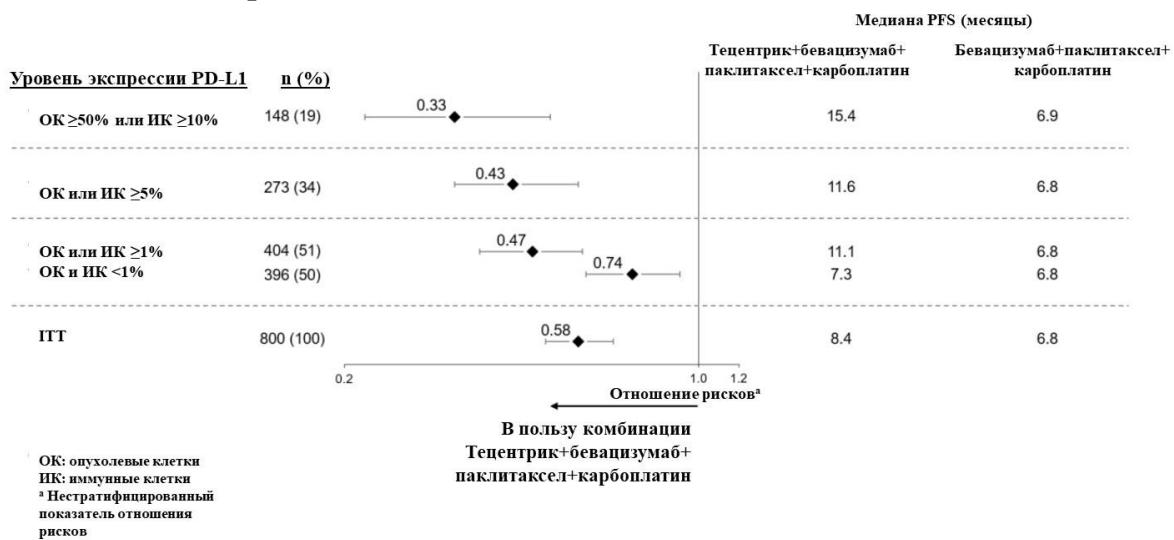


Рисунок 6. Метаанализ сравнительных данных выживаемости без прогрессирования по уровню экспрессии PD-L1 в ITT-популяции пациентов в Группах В и С (исследование IMpower150)



Промежуточный анализ подгрупп в группе В по сравнению с группой С продемонстрировал улучшение показателя OS у пациентов с EGFR мутациями или ALK-транслокациями (ОР 0.54, 95% ДИ: 0.29, 1.03; медиана OS не достигнута vs 17.5 месяца) и у пациентов с наличием метастазов в печени (ОР 0.52, 95% ДИ: 0.33, 0.82; медиана OS 13.3 vs 9.4 месяца). Также были продемонстрированы улучшения показателя PFS у пациентов с EGFR мутациями или ALK-транслокациями (ОР 0.55, 95% ДИ: 0.35, 0.87; медиана PFS 10.0 vs 6.1 месяца) и у пациентов с наличием метастазов в печени (ОР 0.41, 95% ДИ: 0.26, 0.62; медиана PFS 8.2 vs 5.4 месяца). Результаты оценки OS были сходными у пациентов в возрасте <65 и ≥65 лет, соответственно. Данные о пациентах ≥75 лет очень ограничены, невозможно сформулировать выводы о применении препарата в данной популяции. Для анализов всех подгрупп отдельное статистическое тестирование не планировалось.

Исследование IMpower130 (GO29537): рандомизированное исследование III фазы применения атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии

Для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в комбинации с наб-

паклитакселом и карбоплатином у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии, было проведено открытое рандомизированное исследование III фазы GO29537 (IMpower130). Пациенты с EGFR-мутациями или ALK-транслокациями должны были получить предшествующее лечение ингибиторами тирозинкиназы.

Стадии заболевания были определены в соответствии с классификацией Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC), версия 7. Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе; пациенты, получившие живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до рандомизации; пациенты, получавшие иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммunoупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до рандомизации; пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС. Пациенты, которые ранее получали лечение агонистами CD137 или препаратами, блокирующими контрольные иммунные точки (анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапевтические антитела), в исследование включены не были. Однако, пациенты, которые ранее проходили лечение ингибиторами антигена 4-го типа, ассоциированного с антицитотоксическим Т-лимфоцитом (CTLA-4), могли быть включены в исследование, если последняя доза была получена по крайней мере за 6 недель до рандомизации, и при отсутствии серьезных иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с терапией (3 и 4 степени согласно NCI CTCAE). Оценку опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 48 недель после Цикла 1, а затем каждые 9 недель. Образцы опухолей оценивали на уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (OK) и иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (ИК), результаты использовали для определения подгрупп по уровню экспрессии PD-L1 для анализов, описанных ниже.

Пациенты, включая пациентов с мутациями в гене EGFR или ALK-транслокациями, были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 2:1 для получения одного из режимов лечения, описанных в Таблице 11. Рандомизация была стратифицирована по полу, наличию метастазов в печени и уровню экспрессии PD-L1 на OK и ИК. Пациенты, получавшие схему лечения В, могли перейти на монотерапию атезолизумабом после прогрессирования заболевания.

Таблица 11. Режимы внутривенной терапии (исследование IMpower130)

Схема лечения	Фаза индукции (четыре или шесть 21-дневных циклов)	Поддерживающий режим (21-дневные циклы)
A	Атезолизумаб (1200 мг) ^a + наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин (AUC 6) ^c	Атезолизумаб (1200 мг) ^a
B	Наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин (AUC 6) ^c	Наилучшая поддерживающая терапия или пеметрексед

^a Атезолизумаб вводили до утраты клинической пользы согласно оценке исследователя

^b Наб-паклитаксел вводили в Дни 1, 8 и 15 каждого цикла

^c Наб-паклитаксел и карбоплатин вводили до окончания 4-6 циклов или до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше

Демографические и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции (ITT-популяция с мутациями дикого типа, n=679) были хорошо сбалансированы в обеих группах лечения. Медиана возраста составила 64 года (диапазон: от 18 до 86 лет). Большинство пациентов были представителями мужского пола (59%) и европеоидной расы (90%). У 14.7% пациентов до начала терапии были метастазы в печени, большая часть пациентов были курильщиками или курили в прошлом (90%). Показатель общего состояния по шкале ECOG у большей части пациентов составлял 1 (59%) и уровень

экспрессии PD-L1 <1% (приблизительно 52%). В Группе В из 107 пациентов с ответом (стабилизация заболевания, частичный ответ или полный ответ на индукционную терапию) 40 получали поддерживающую терапию пеметрекседом.

Первичный анализ проводили у всех пациентов, за исключением пациентов с мутациями в гене EGFR или ALK-транслокациями (ITT-популяция с мутациями дикого типа, n=679). Медиана выживаемости в периоде последующего наблюдения составила 18.6 месяца, продемонстрировано улучшение показателей OS и PFS в группе атезолизумаба, наб-паклитаксела и карбоплатина по сравнению с контрольной группой. Основные результаты обобщены в Таблице 12 и кривые Каплана-Майера по результатам оценки OS и PFS показаны на Рисунках 7 и 9, соответственно. Результаты исследовательского исследования OS и PFS по экспрессии PD-L1 показаны на Рисунках 8 и 10, соответственно. У пациентов с метастазами в печени показатели PFS или OS в группе атезолизумаба, наб-паклитаксела и карбоплатина не продемонстрировали улучшения по сравнению с наб-паклитакселом и карбоплатином (OP 0.93, 95% ДИ: 0.59, 1.47 для PFS и OP 1.04, 95% ДИ: 0.63, 1.72 для OS, соответственно).

В группе наб-паклитаксела и карбоплатина 59% пациентов после прогрессирования заболевания получали противоопухолевую иммунотерапию, которая включала атезолизумаб в качестве перекрестного лечения (41% всех пациентов), по сравнению с 7.3% пациентов в группе атезолизумаба, наб-паклитаксела и карбоплатина.

В исследовательском анализе с длительным периодом последующего наблюдения (медиана: 24.1 месяца) медиана OS в обеих группах не изменилась по сравнению с результатами первичного анализа, OP =0.82 (95% ДИ: 0.67, 1.01).

Таблица 12. Обзор результатов оценки эффективности в исследовании IMpower130, полученные в первичном анализе (ITT-популяция с мутациями дикого типа)

Конечные точки эффективности	Группа А Атезолизумаб + наб- паклитаксел + карбоплатин	Группа В наб-паклитаксел + карбоплатин
Комбинированные конечные точки		
OS	n=451	n=228
Количество случаев летального исхода (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	18.6	13.9
95% ДИ	(16.0, 21.2)	(12.0, 18.7)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.79 (0.64, 0.98)	
p-значение	0.033	
12-месячная OS (%)	63	56
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
Количество случаев летального исхода (%)	347 (76.9%)	198 (86.8%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	7.0	5.5
95% ДИ	(6.2, 7.3)	(4.4, 5.9)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.64 (0.54, 0.77)	
p-значение	<0.0001	
12-месячная PFS (%)	29%	14%
Другие конечные точки		

<i>ORR по оценке исследователя (RECIST v1.1)[^]</i>	n=447	n=226
Количество пациентов, с подтвержденным ответом (%)	220 (49.2%)	72 (31.9%)
95% ДИ	(44.5, 54.0)	(25.8, 38.4)
Количество случаев полного ответа (%)	11 (2.5%)	3 (1.3%)
Количество случаев частичного ответа (%)	209 (46.8%)	69 (30.5%)
<i>DOR по оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]</i>	n=220	n=72
Медиана (месяцы)	8.4	6.1
95% ДИ	(6.9, 11.8)	(5.5, 7.9)

[‡] Стратификация по полу и уровню экспрессии PD-L1 на ОК и ИК

[^] Подтвержденная ORR и DOR - исследовательские конечные точки

PFS, progression-free survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST v1.1 = критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1; ДИ = доверительный интервал; ORR, objective response rate = частота объективного ответа; DOR, duration of response = продолжительность ответа; OS, overall survival = общая выживаемость

Рисунок 7. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки общей выживаемости (исследование IMpower130)

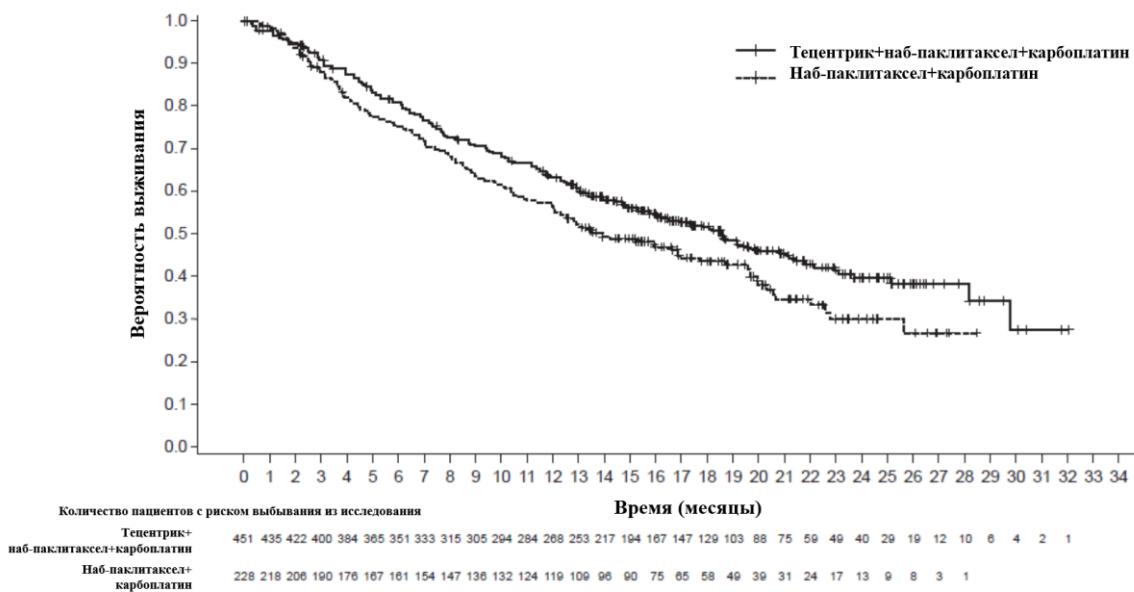


Рисунок 8. Метаанализ общей выживаемости по уровню экспрессии PD-L1 (исследование IMpower130)

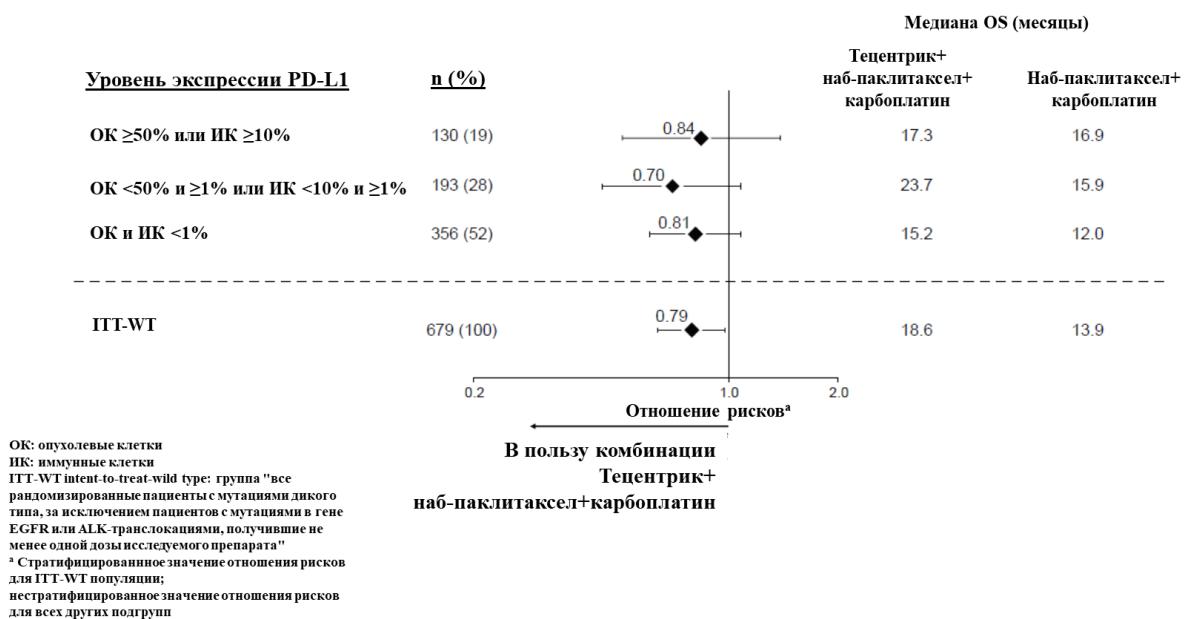


Рисунок 9. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки выживаемости без прогрессирования (исследование IMpower130)

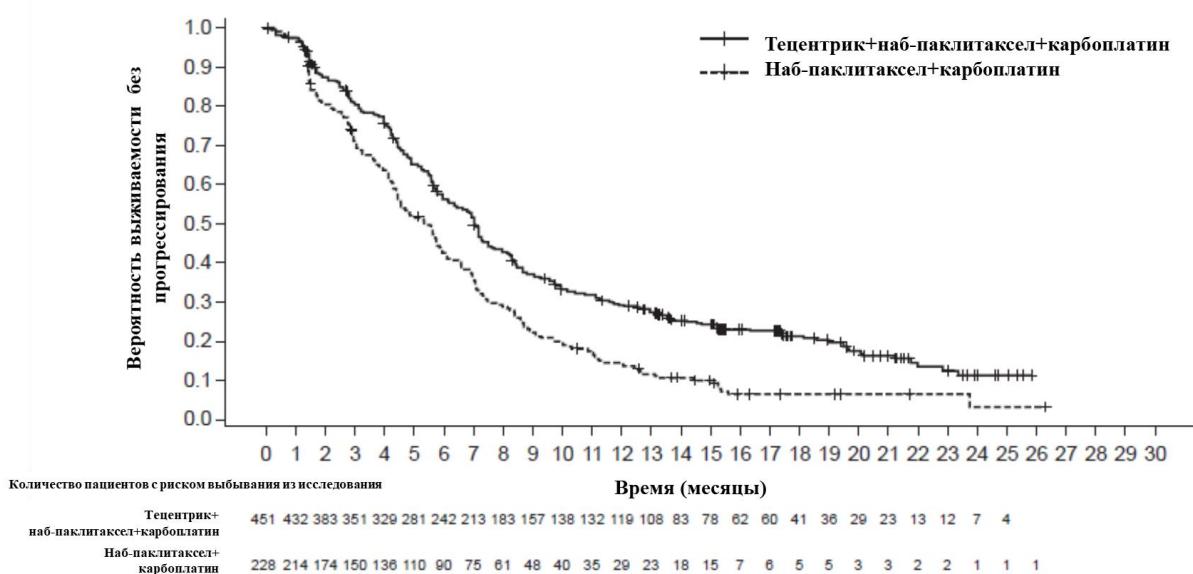
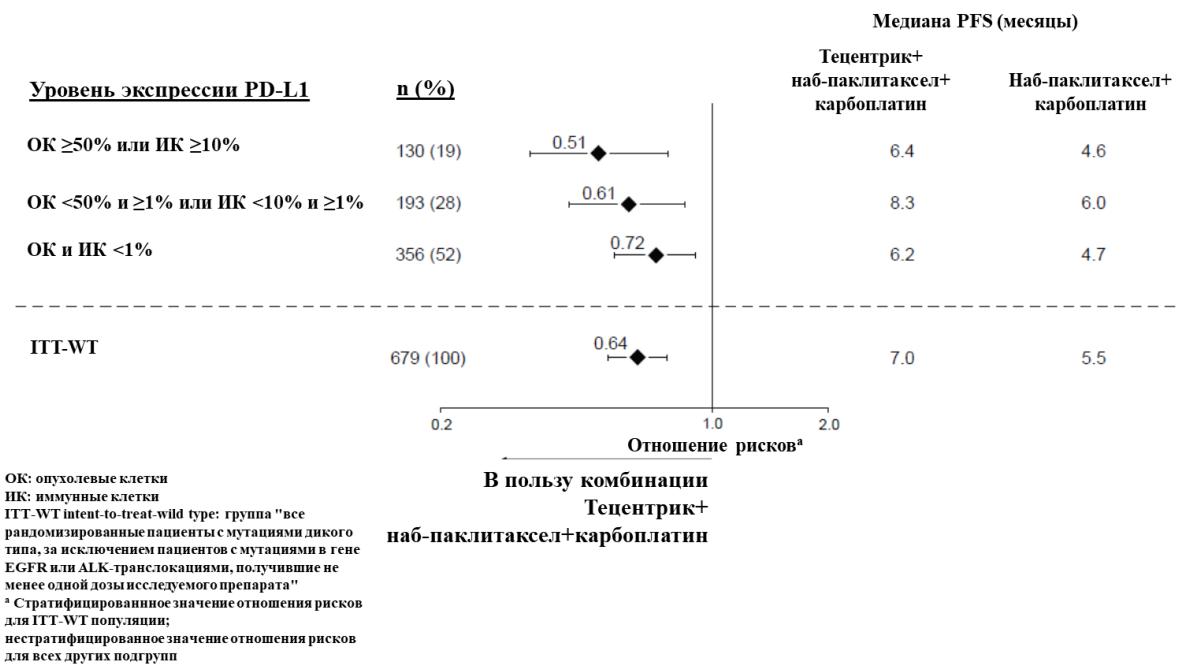


Рисунок 10. Метаанализ выживаемости без прогрессирования по уровню экспрессии PD-L1 (исследование IMpower130)



Исследование IMpower110 (GO29431): рандомизированное исследование III фазы у пациентов с метастатическим НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы IMpower110 было проведено для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба у пациентов с метастатическим НМРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии. Пациенты имели экспрессию PD-L1 ≥1% на OK (окрашенные в отношении PD-L1 OK ≥1% площади опухоли клеток) или ≥1% на ИК (окрашенные в отношении PD-L1 ИК ≥1% площади опухоли), которая оценивалась по результатам анализа VENTANA PD-L1 (SP142).

В общей сложности 572 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения атезолизумаба (Группа А) или химиотерапии (Группа В). Атезолизумаб вводили внутривенно в фиксированной дозе 1200 мг каждые 3 недели до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя или развития признаков неприемлемой токсичности. Режимы химиотерапии описаны в Таблице 13. Рандомизация стратифицирована по полу, показателю общего состояния по шкале ECOG, гистологическим показателям и уровню экспрессии PD-L1 на OK и ИК.

Таблица 13. Режимы внутривенной химиотерапии (исследование IMpower110)

Схема лечения	Фаза индукции (четыре или шесть 21-дневных цикла)	Поддерживающий режим (21-дневные циклы)
В (Неплоскоклеточный)	Цисплатин ^a (75 мг/м ²) + пеметрексед ^a (500 мг/м ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 6) + пеметрексед ^a (500 мг/м ²)	Пеметрексед ^{b,d} (500 мг/м ²)
В (Плоскоклеточный)	Цисплатин ^a (75 мг/м ²) + гемцитабин ^{a,c} (1250 мг/м ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 5) + гемцитабин ^{a,c} (1000 мг/м ²)	Наилучшая симптоматическая терапия ^d

^a Цисплатин, карбоплатин, пеметрексед и гемцитабин вводили до окончания 4-6 циклов или до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности

^b Пеметрексед вводили в поддерживающем режиме каждый 21 день или до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности

^c Гемцитабин вводили в Дни 1 и 8 каждого цикла

^d Не допускалось перехода пациентов из контрольной группы (химиотерапия платиносодержащими препаратами) в группу атезолизумаба (Группа А).

Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунным заболеванием в анамнезе; пациенты, получившие живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до рандомизации; пациенты, получавшие системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммunoсупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до рандомизации; пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС. Оценку опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 48 недель после Дня 1 Цикла 1, а затем каждые 9 недель.

Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК или $\geq 1\%$ на ИК с отсутствием мутаций в гене EGFR или ALK-транслокаций (n=554), были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 64.5 лет (диапазон: от 30 до 87 лет), 70% пациентов были представителями мужского пола. Большинство пациентов были представителями европеоидной расы (84%), 14% - азиатской расы. Большая часть пациентов были курильщиками или курили в прошлом (87%), показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 0 (36%) или 1 (64%). В целом 69% пациентов имели неплоскоклеточный рак легкого, 31% пациентов - плоскоклеточный. Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК) с отсутствием мутаций в гене EGFR или ALK-транслокаций (n=205) в целом были репрезентативными для более широкого исследования популяции и сбалансированы между группами лечения. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (OS). Во время промежуточного анализа OS у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, за исключением пациентов с мутациями в гене EGFR или ALK-транслокациями (n=205), продемонстрировано статистически значимое улучшение показателя OS у пациентов, рандомизированных для приема атезолизумаба (Группа А), по сравнению с химиотерапией (Группа В) (OP 0.59, 95% ДИ: 0.40, 0.89; медиана OS 20.2 месяца vs 13.1 месяца) с двусторонним p-значением 0.0106. Медиана выживаемости в период последующего наблюдения у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 составила 15.7 месяца.

В исследовательском анализе OS с более продолжительным периодом наблюдения (медиана: 31.3 месяца) данных пациентов, медиана OS в группе атезолизумаба не изменилась по сравнению с первичным промежуточным анализом OS (20.2 месяца) и составила 14.7 месяца для группы химиотерапии (OP 0.76, 95% ДИ: 0.54, 1.09). Ключевые результаты исследовательского анализа обобщены в Таблице 14. Кривые Каплана-Майера по результатам оценки OS и PFS у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 представлены на Рисунках 11 и 12. В группе атезолизумаба (16/107, 15.0%) по сравнению с группой химиотерапии (10/98, 10.2%) у большей части пациентов зарегистрированы летальные исходы в течение первых 2.5 месяцев. Специфичный(е) фактор(ы), ассоциированные с ранней смертностью, не выявлены.

Таблица 14. Обзор результатов оценки эффективности у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК (исследование IMpower110)

Конечные точки эффективности	Группа А (атезолизумаб)	Группа В (химиотерапия)
Первичная конечная точка		
Общая выживаемость	n=107	n=98
Количество случаев летального исхода (%)	64 (59.8%)	64 (65.3%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	20.2	14.7
95% ДИ	(17.2, 27.9)	(7.4, 17.7)

Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)		0.76 (0.54, 1.09)
12-месячная OS (%)	66.1	52.3
Вторичные конечные точки		
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)	n=107	n=98
Количество событий (%)	82 (76.6%)	87 (88.8%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	8.2	5.0
95% ДИ	(6.8, 11.4)	(4.2, 5.7)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)		0.59 (0.43, 0.81)
12-месячная PFS (%)	39.2	19.2
ORR по оценке исследователя (RECIST v1.1)	n=107	n=98
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	43 (40.2%)	28 (28.6%)
95% ДИ	(30.8, 50.1)	(19.9, 38.6)
Количество случаев полного ответа (%)	1 (0.9%)	2 (2.0%)
Количество случаев частичного ответа (%)	42 (39.3%)	26 (26.5%)
DOR по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=43	n=28
Медиана (месяцы)	38.9	8.3
95% ДИ	(16.1, NE)	(5.6, 11.0)

[‡] Стратификация по полу и показателю общего состояния по шкале ECOG (0 vs 1)

PFS, Progression-Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1; ДИ = доверительный интервал; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость, NE = не поддающийся оценке

Рисунок 11. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки общей выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ≥50% на ОК или ≥10% на ИК (исследование IMpower110)

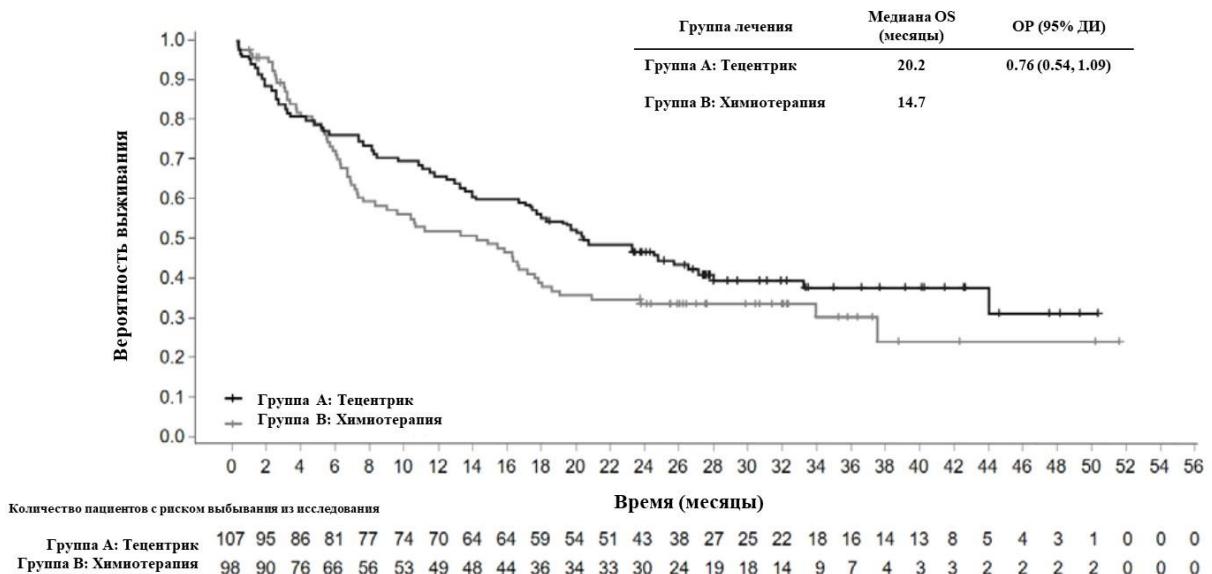
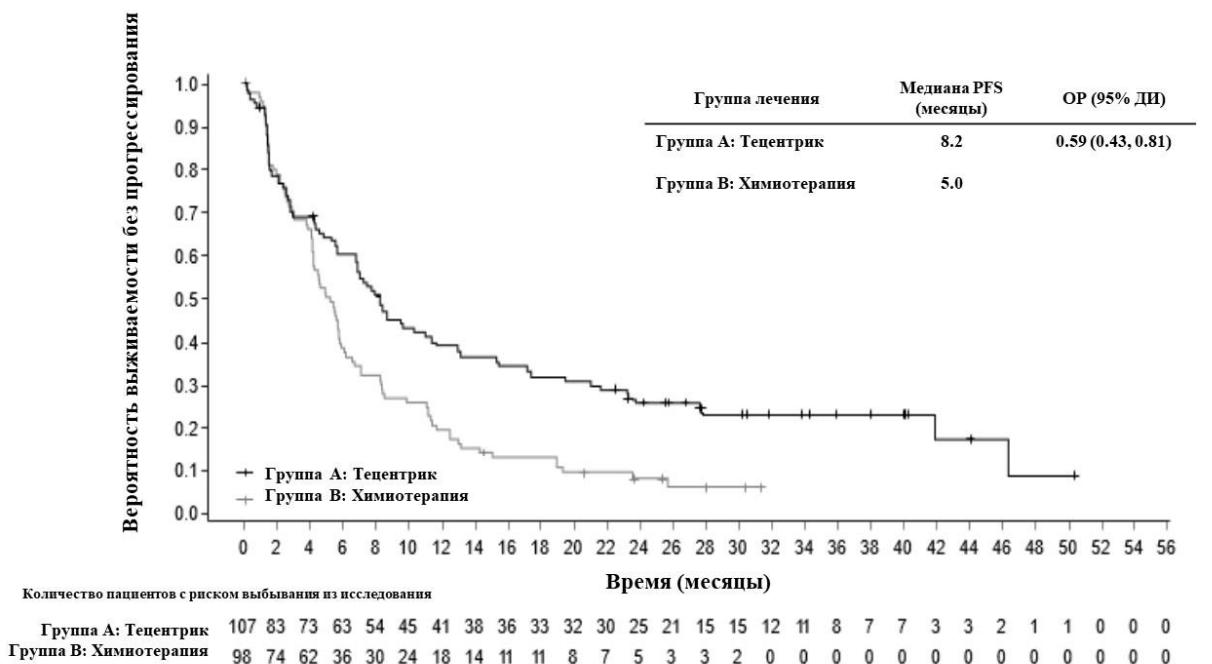


Рисунок 12. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки выживаемости без прогрессирования у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК (исследование IMpower110)



Наблюдаемое улучшение показателя OS в группе атезолизумаба по сравнению с группой химиотерапии было последовательно продемонстрировано во всех подгруппах пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, включая пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (ОР 0.62, 95% ДИ: 0.40, 0.96; медиана OS 20.2 vs 10.5 месяца) и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (ОР 0.56, 95% ДИ: 0.23, 1.37; медиана OS не достигнута vs 15.3 месяца). Данные о пациентах в возрасте ≥ 75 лет и пациентов, которые никогда не курили, очень ограничены, невозможно сформулировать выводы о применении препарата в данной популяции.

Вторая линия терапии НМРЛ

Исследование ОАК (G028915): рандомизированное исследование III фазы с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших

химиотерапию

Открытое многоцентровое международное рандомизированное исследование III фазы ОАК было проведено с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в сравнении с доцетакселом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, с прогрессией заболевания во время или после терапии с применением платиносодержащих препаратов.

Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунным заболеванием в анамнезе; пациенты с активными или стероидзависимыми метастазами в головном мозге; пациенты, получившие живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование; пациенты, получившие системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммunoисупрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до включения в исследование. Оценку образцов опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 36 недель и каждые 9 недель в дальнейшем. Образцы опухолей оценивали проспективно на предмет уровня экспрессии PD-L1 на ОК и ИК.

В исследование было включено общей сложности 1225 пациентов, согласно плана анализа первые 850 рандомизированных пациентов были включены в первичный анализ эффективности. Рандомизация была стратифицирована по статусу экспрессии PD-L1 на ИК, по количеству предшествовавших циклов химиотерапии и по гистологическим показателям. Пациенты были рандомизированы (1:1) для приема атезолизумаба или доцетаксела.

Атезолизумаб вводили в фиксированной дозе 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Снижение дозы не допускалось. Пациенты получали терапию до утраты клинической пользы по критериям исследователя. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в День 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания. Медиана продолжительности лечения у всех пациентов, получавших терапию, составила 2.1 месяца в группе доцетаксела и 3.4 месяца в группе атезолизумаба. Демографические и исходные характеристики заболевания в популяции первичного анализа были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 64 года (диапазон: от 33 до 85 лет), 61% пациентов были представителями мужского пола. Большинство пациентов были европеоидной расы (70%). Приблизительно у трех четвертей пациентов определен неплоскоклеточный подтип опухоли (74%), у 10% ранее была выявлена мутация EGFR, у 0.2% - подтвержденные ALK-транслокации, у 10% на момент начала исследования имелись метастазы в ЦНС, при этом большинство пациентов были курильщиками на момент включения в исследование или ранее (82%). Показатель общего состояния по шкале ECOG на исходном уровне составил 0 (37%) или 1 (63%). Ранее получили только один курс терапии платиносодержащими препаратами 75% пациентов.

Первичной конечной точкой эффективности была OS. Основные результаты данного исследования (медиана периода последующего наблюдения на предмет выживаемости - 21 месяц) обобщены в Таблице 15. Кривые Каплана-Мейера по результатам оценки OS в ITT-популяции пациентов приведены на Рисунке 13. На Рисунке 14 приведены результаты оценки OS в ITT-популяции пациентов и PD-L1, демонстрирующие преимущество атезолизумаба с точки зрения OS во всех подгруппах, в том числе с экспрессией PD-L1 <1% на ОК и ИК.

Таблица 15. Обзор результатов оценки эффективности в популяции первичного анализа (все пациенты)* (исследование ОАК)

Конечная точка эффективности	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
<i>Первичная конечная точка эффективности</i>		
OS		

Количество случаев летального исхода (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	13.8	9.6
95% ДИ	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Стратифицированный [‡] показатель отношения рисков (95% ДИ)	0.73 (0.62, 0.87)	
р-значение**	0.0003	
12-месячная OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18-месячная OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Вторичные конечные точки		
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
Количество событий (%)	380 (89%)	375 (88%)
Медиана продолжительности PFS (месяцы)	2.8	4.0
95% ДИ	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Стратифицированный показатель отношения рисков (95% ДИ)	0.95 (0.82, 1.10)	
ORR по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% ДИ	(10.5, 17.3)	(10.3, 17.0)
DOR по оценке исследователя (RECIST v1.1)		
Медиана (месяцы)	16.3	6.2
95% ДИ	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)

ДИ = доверительный интервал; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; NE = не поддающийся оценке; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость; PFS, Progression-Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1.

* Популяция первичного анализа состояла из первых 850 randomизированных пациентов

‡ Рандомизация была стратифицирована по статусу экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, количеству циклов ранее полученной химиотерапии и результатам гистологического исследования

** С учетом стратифицированного логрангового критерия

*** По оценке с использованием метода Каплана-Мейера

Рисунок 13. Кривая Каплана-Мейера по результатам оценки общей выживаемости в популяции первичного анализа (все пациенты) (исследование ОАК)

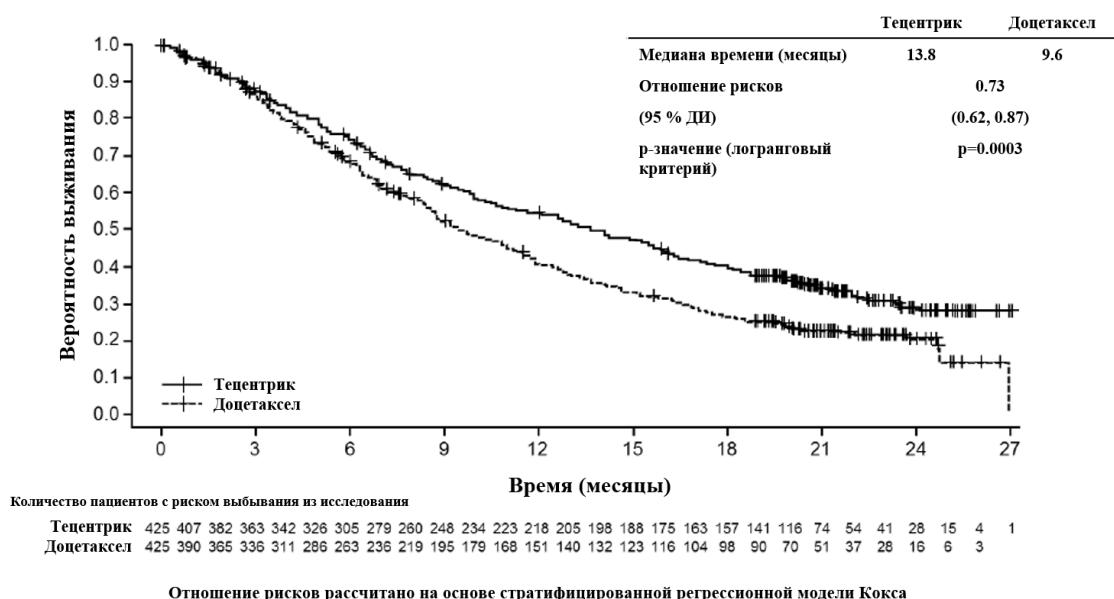
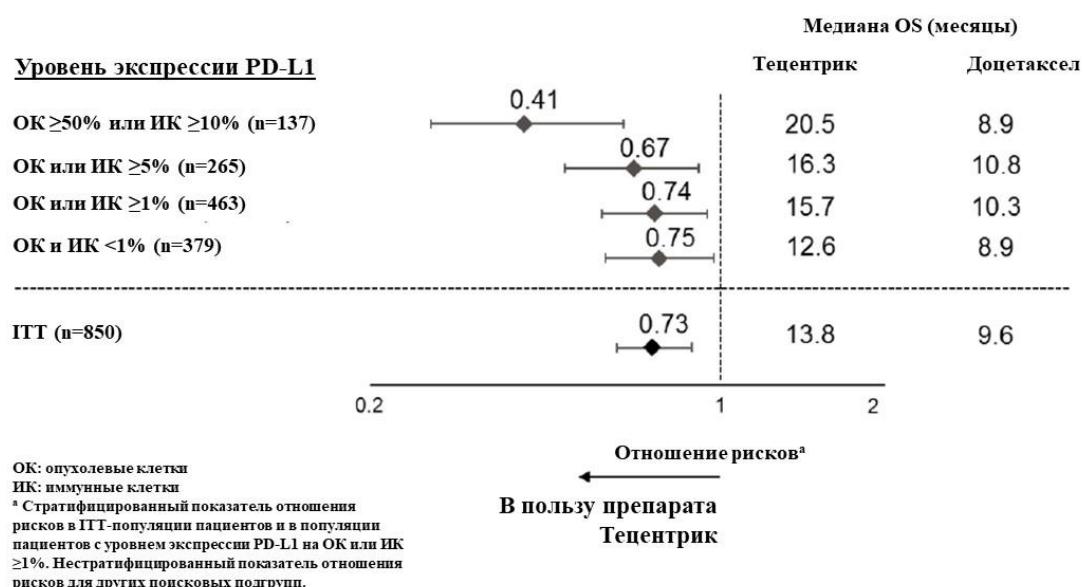


Рисунок 14. Метаанализ общей выживаемости с учетом экспрессии PD-L1 в популяции первичного анализа (исследование ОАК)



Улучшение показателя OS при применении атезолизумаба в сравнении с доцетакселом наблюдалось как у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (ОР 0.73, 95% ДИ: 0.60, 0.89; медиана OS 15.6 vs 11.2 месяца: для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно), так и у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (ОР 0.73, 95% ДИ: 0.54, 0.98; медиана OS 8.9 vs 7.7 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно).

Наблюдаемое улучшение показателя OS стабильно отмечалось среди всех подгрупп пациентов, включая пациентов с метастазами в головной мозг на момент включения в исследование (OP 0.54, 95% ДИ: 0.31, 0.94; медиана OS 20.1 *vs* 11.9 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно) и пациентов, ранее никогда не куривших (OP 0.71, 95% ДИ: 0.47, 1.08; медиана OS 16.3 *vs* 12.6 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно). Однако у пациентов с EGFR-мутациями улучшения показателя OS при приеме атезолизумаба в сравнении с доцетакселом не отмечалось (OP 1.24, 95% ДИ: 0.71, 2.18; медиана OS 10.5 *vs* 16.2 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно).

Отсрочивание времени до усиления боли в грудной клетке, отмеченной самими

пациентами, измеренное с использованием опросника Европейской организации исследования и лечения рака для пациентов с раком легкого для оценки качества жизни по 13 показателям (EORTC QLQ-LC13), наблюдалось при приеме атезолизумаба в сравнении с доцетакселом (ОР 0.71, 95% ДИ: 0.49, 1.05; медиана не была достигнута ни в одной группе). Время до усугубления других симптомов рака легких (т. е. кашля, одышки и боли в руке/плече), по результатам EORTC QLQ-LC13, было сопоставимым между группами атезолизумаба и доцетаксела. К интерпретации данных результатов следует подходить критично, принимая во внимание открытый дизайн исследования.

Исследование POPLAR (G028753): рандомизированное исследование II фазы с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию

В многоцентровом международном рандомизированном открытом исследовании II фазы POPLAR принимали участие пациенты с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с прогрессией заболевания во время или после терапии с применением платиносодержащих препаратов, независимо от статуса экспрессии PD-L1. Первичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость. В общей сложности 287 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы атезолизумаба (1200 мг внутривенно каждые 3 недели до утраты клинической пользы) и доцетаксела (75 мг/м² путем внутривенной инфузии в День 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания). Рандомизация была стратифицирована по статусу экспрессии PD-L1 на ИК, количеству предшествовавших циклов химиотерапии и по гистологическим показателям. Обновленный анализ, в котором наблюдалось, в общей сложности, 200 случаев летального исхода, с медианой периода последующего наблюдения на предмет выживаемости, составившей 22 месяца, продемонстрировал медиану OS 12.6 месяца у пациентов, получавших атезолизумаб, в сравнении с 9.7 месяца у пациентов, получавших доцетаксел (ОР 0.69, 95% ДИ: 0.52, 0.92). Показатель ORR составил 15.3% vs 14.7% и медиана DOR составила 18.6 месяца vs 7.2 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

Исследование IMpower133 (GO30081): рандомизированное исследование I/III фазы применения атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом у пациентов с распространенным МРЛ, ранее не получавших препараты химиотерапии

Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование I/III фазы IMpower133 проведено с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом у пациентов с распространенным МРЛ (рМРЛ), ранее не получавших препараты химиотерапии.

Из исследования были исключены пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС; пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе; пациенты, получившие живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель до рандомизации; пациенты, получившие системные иммуносупрессивные лекарственные средства в течение 1 недели до рандомизации. Оценку опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 48 недель после Цикла 1, дня 1, а затем каждые 9 недель. У пациентов, соответствовавших установленным критериям, согласным продолжать лечение после прогрессирования заболевания, оценку опухоли проводили каждые 6 недель до завершения терапии.

В исследование было включены и рандомизированы в общей сложности 403 пациента (1:1) для получения режимов терапии, описанных в Таблице 16. Рандомизация была стратифицирована по полу, статусу общего состояния по шкале ECOG и наличию метастазов с головной мозг.

Таблица 16. Режимы внутривенной терапии (исследование IMpower133)

Схема лечения	Фаза индукции (четыре 21-дневных цикла)	Поддерживающий режим (21-дневные циклы)
A	Атезолизумаб (1200 мг) ^a +	Атезолизумаб (1200 мг) ^a

	карбоплатин (AUC 5) ^b + этопозид (100 мг/м ²) ^{b,c}	
B	Плацебо + карбоплатин (AUC 5) ^b + этопозид (100 мг/м ²) ^{b,c}	Плацебо

^a Атезолизумаб вводили до утраты клинической пользы по оценке исследователя

^b Карбоплатин и этопозид вводили до завершения 4 циклов или до прогрессирования заболевания, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше

^c Этопозид вводили в День 1, 2 и 3 каждого цикла

Демографические и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 64 года (диапазон: от 26 до 90 лет), 10% пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. Большая часть пациентов (65%) были представителями мужского пола, европеоидной расы (80%), у 9% выявлены метастазы в головной мозг. Большинство пациентов являлись курильщиками или курили в прошлом (97%). Показатель общего состояния по шкале ECOG на момент включения в исследование составил 0 (35%) или 1 (65%).

На момент проведения первичного анализа медиана выживаемости в период последующего наблюдения пациентов составила 13.9 месяца. В группе лечения атезолизумабом в комбинации с карбоплатином и этопозидом наблюдалось статистически значимое улучшение показателя OS по сравнению с контрольной группой (OP 0.70, 95% ДИ: 0.54, 0.91; медиана OS 12.3 месяца vs 10.3 месяца). В окончательном исследовательском анализе OS с продленным периодом наблюдения (медиана: 22.9 месяца), медиана OS в обеих группах лечения по сравнению с результатами промежуточного первичного анализа OS не изменилась. Результаты оценки PFS, ORR и DOR, полученные после первичного анализа, а также по результатам окончательного исследовательского анализа OS обобщены в Таблице 17. Кривые Каплана-Мейера по результатам анализа OS и PFS приведены на Рисунках 15 и 16. Данные, по которым можно было бы сделать выводы по пациентам с метастазами в головной мозг, ограничены.

Таблица 17. Обзор результатов оценки эффективности (исследование IMpower133)

Конечные точки эффективности	Группа А (Атезолизумаб + карбоплатин + этопозид)	Группа В (Плацебо + карбоплатин + этопозид)
Комбинированные конечные точки		
Анализ OS*	n=201	n=202
Количество случаев летального исхода (%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	12.3	10.3
95% ДИ	(10.8, 15.8)	(9.3, 11.3)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.76 (0.60, 0.95)	
p-значение**		0.0154***
12-месячная OS (%)	51.9	39.0
PFS по оценке исследователя (RECIST v1.1) **	n=201	n=202
Количество случаев летального исхода (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	5.2	4.3
95% ДИ	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.77 (0.62, 0.96)	
p-значение		0.0170

6-месячная PFS (%)	30.9	22.4
12-месячная PFS (%)	12.6	5.4
Другие конечные точки		
<i>ORR по оценке исследователя (RECIST v1.1)^{**^}</i>	n=201	n=202
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% ДИ	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0)
Количество случаев полного ответа (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
Количество случаев частичного ответа (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
<i>DOOR по оценке исследователя (RECIST 1.1)^{**^}</i>	n=121	n=130
Медиана (месяцы)	4.2	3.9
95% ДИ	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

PFS, Progression-Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST= Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1; ДИ = доверительный интервал; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость

[‡] Стратификация по полу и статусу общего состояния по шкале ECOG

^{*} Окончательный исследовательский анализ OS на момент окончания сбора клинических данных 24 января 2019 года

^{**} Анализ PFS, ORR и DOR на момент окончания сбора клинических данных 24 апреля 2018 года

^{***} Приводится исключительно в наглядных целях

[^] Исследовательские конечные точки: подтвержденная ORR и DOR

Рисунок 15. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки общей выживаемости (исследование IMpower133)

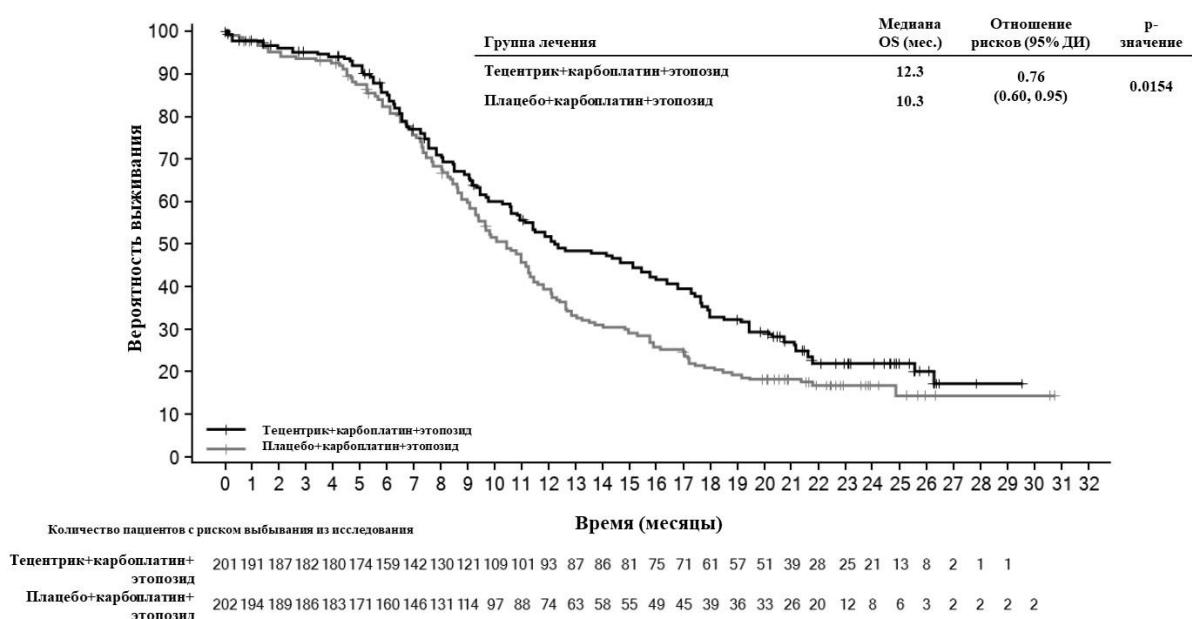
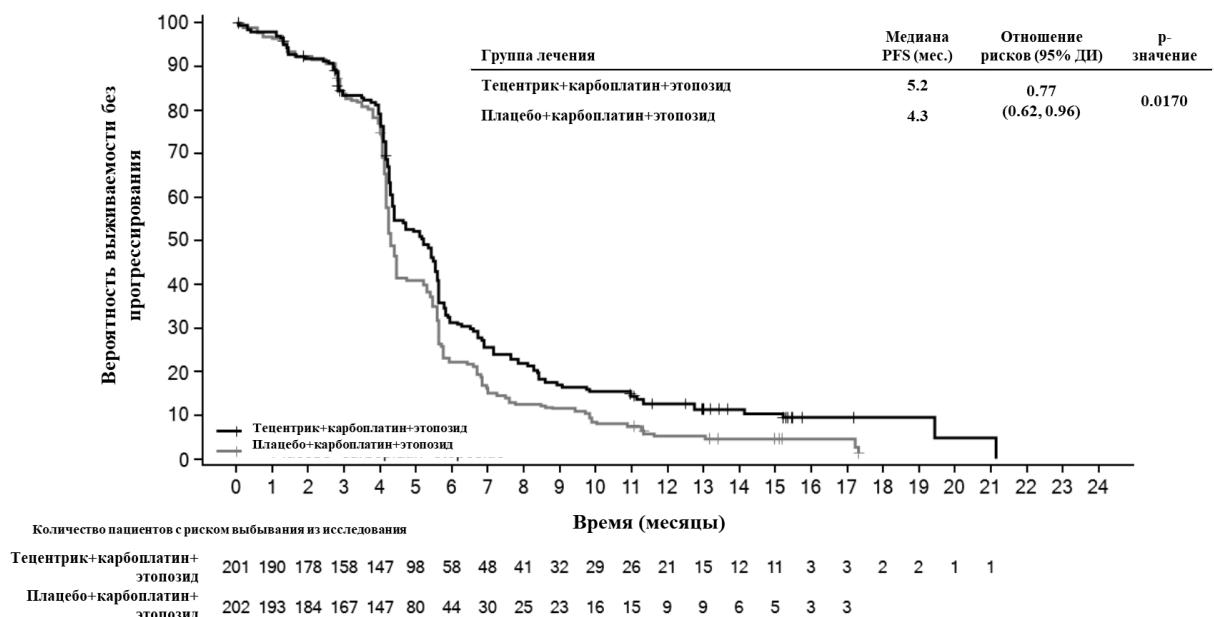


Рисунок 16. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки выживаемости без прогрессирования (исследование IMpower133)



Тройной негативный рак молочной железы (THRMЖ)

Исследование IMpassion130 (WO29522): рандомизированное исследование III фазы среди пациентов с местно-распространённым или метастатическим тройным THRMЖ, ранее не получавших лечение по поводу метастатического заболевания

Двойное слепое двухгрупповое многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы IMpassion130 было проведено с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ, не получавших предшествующую химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Пациенты должны были удовлетворять критериям для получения монотерапии таксанами (т. е. отсутствие быстрого клинического прогрессирования, жизнеугрожающих висцеральных метастазов или потребности в купировании симптомов и/или заболевания), однако были исключены в том случае, если они получали предшествующую химиотерапию в неoadьювантном или адьювантном режиме за последние 12 месяцев, имели аутоиммунное заболевание в анамнезе; получили живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель до рандомизации, системные иммуностимулирующие препараты за 4 недели или системные иммunoиспрессивные лекарственные средства в течение 2 недель до рандомизации; а также имели нелеченные симптоматические или стероид-зависимые метастазы в головном мозге. Оценку образцов опухолей проводили каждые 8 недель (± 1 неделя) в течение первых 12 месяцев после Дня 1 Цикла 1 и каждые 12 недель (± 1 неделя) в дальнейшем.

В общей сложности 902 пациента были включены в исследование и стратифицированы по наличию метастазов в печень, предшествующему лечению таксанами и статусу экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (ИК) (окрашенные в отношении PD-L1 ИК $<1\%$ площади опухоли по сравнению с $\geq 1\%$ площади опухоли), который оценивался по результатам анализа VENTANA PD-L1 (SP142).

Пациенты были рандомизированы для получения атезолизумаба в дозе 840 мг или плацебо путем внутривенных инфузий в Дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла в комбинации с наб-паклитакселом (100 mg/m^2), вводимого путем внутривенной инфузии в Дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Пациенты получали лечение до подтвержденного рентгенографическим методом прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST, версия 1.1 или до развития признаков неприемлемой токсичности. Лечение атезолизумабом могло быть продолжено если лечение наб-паклитакселом было

прекращено вследствие развития признаков неприемлемой токсичности. Медиана количества циклов лечения составила 7 для атезолизумаба и 6 для наб-паклитаксела в каждой группе лечения.

Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированными между группами лечения. Большинство пациентов были женского пола (99.6%), 67.5% — европеоидной расы, 17.8% — азиатской расы. Медиана возраста составила 55 лет (диапазон: 20–86). Показатель общего состояния по шкале ECOG на момент включения в исследование составил 0 (58.4%) или 1 (41.3%). В целом, у 41% включенных в исследование пациентов имела место экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$, у 27% пациентов имелись метастазы в печень, а у 7% — бессимптомные метастазы в головном мозге в исходный момент времени. Приблизительно половина пациентов получала таксаны (51%) или антрациклины (54%) в (neo)адьювантном режиме. Демографические характеристики пациентов и наличие опухолевого заболевания в исходный момент времени у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ в целом были характерными для более широкой исследуемой популяции.

К комбинированным первичным конечным точкам эффективности относились выживаемость без прогрессирования (PFS) по оценке исследователя в ITT-популяции и среди пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ согласно критериям RECIST, версия 1.1, а также общая выживаемость (OS) в ITT-популяции и среди пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. К вторичным конечным точкам эффективности относились частота объективного ответа (ORR) и продолжительность ответа (DOR) согласно критериям RECIST, версия 1.1. Результаты в отношении показателей PFS, ORR и DOR, полученные в исследовании IMpassion130, у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ на момент заключительного анализа PFS с медианой периода последующего наблюдения, равной 13 месяцев, обобщены в Таблице 18, а кривая Каплана-Майера для PFS представлена на Рисунке 17. Пациенты с экспрессией PD-L1 <1% не продемонстрировали улучшение показателя PFS при добавлении атезолизумаба к терапии наб-паклитакселом (OP 0.94, 95% ДИ 0.78, 1.13).

Окончательный анализ OS был проведен у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ с медианой периода последующего наблюдения 19.12 месяца. Результаты в отношении показателя OS представлены в Таблице 18, кривая Каплана-Майера представлена на Рисунке 18. Пациенты с экспрессией PD-L1 <1% не продемонстрировали улучшение показателя OS при добавлении атезолизумаба к терапии наб-паклитакселом (OP 1.02, 95% ДИ 0.84, 1.24).

Исследовательские анализы в подгруппах проводились среди пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, при этом исследовались предшествующая (neo)адьювантная терапия, мутация BRCA1/2 и бессимптомные метастазы в головном мозге в исходный момент времени.

У пациентов, которые получали предшествующую (neo)адьювантную терапию (n=242), отношение рисков в первичном (окончательном) анализе PFS составило 0.79 и 0.82 в окончательном анализе OS, в то время как у пациентов, не получавших предшествующую (neo)адьювантную терапию (n=127), отношение рисков составило 0.44 в первичном (окончательном) анализе PFS и 0.53 в окончательном анализе OS.

В исследовании IMpassion130 из протестированных 614 пациентов, 89 (15%) являлись носителями патогенных мутаций BRCA1/2. Из подгруппы с мутацией PD-L1+/BRCA1/2, 19 пациентов получали атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом, а 26 пациентов получали плацебо в комбинации с наб-паклитакселом. Принимая во внимание результаты исследовательского анализа и небольшой размер выборки, наличие мутации BRCA1/2, по всей видимости, не влияет на клиническую пользу атезолизумаба и наб-паклитаксела в отношении PFS.

Отсутствовали какие-либо свидетельства эффективности лечения у пациентов с бессимптомными метастазами в головном мозге в исходный момент времени, хотя количество пациентов, получавших лечение, было небольшим; медиана PFS составила 2.2 месяца в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом (n=15),

по сравнению с 5.6 месяца в группе, получавшей плацебо в комбинации с наб-паклитакселом (n=11) (ОР 1.40; 95% ДИ 0.57, 3.44).

Таблица 18. Обзор результатов оценки эффективности у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥1% (исследование IMpassion130)

Основные конечные точки эффективности	Атезолизумаб + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
Первичные конечные точки эффективности	n=185	n=184
PFS по оценке исследователя (RECIST, версия 1.1) – Первичный анализ³		
Количество пациентов с событием (%)	138 (74.6%)	157 (85.3%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	7.5	5.0
95% ДИ	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.62 (0.49, 0.78)	<0.0001
p-значение ¹		
12-месячная PFS (%)	29.1	16.4
PFS по оценке исследователя (RECIST, версия 1.1) – Обновленный исследовательский анализ⁴		
Количество пациентов с событием (%)	149 (80.5%)	163 (88.6%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	7.5	5.3
95% ДИ	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.63 (0.50-0.80)	<0.0001
p-значение ¹		
12-месячная PFS (%)	30.3	17.3
OS^{1,2,4}		
Количество случаев летального исхода (%)	120 (64.9%)	139 (75.5%)
Медиана времени до развития событий (месяцы)	25.4	17.9
95% ДИ	(19.6, 30.7)	(13.6, 20.3)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.67 (0.53, 0.86)	
Вторичные и исследовательские конечные точки		
ORR по оценке исследователя (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	109 (58.9%)	78 (42.6%)
95% ДИ	(51.5, 66.1)	(35.4, 50.1)
Количество случаев полного ответа (%)	19 (10.3%)	2 (1.1%)

Количество случаев частичного ответа (%)	90 (48.6%)	76 (41.5%)
Количество случаев стабилизации заболевания	38 (20.5%)	49 (26.8%)
DOR по оценке исследователя³	n=109	n=78
Медиана (месяцы)	8.5	5.5
95% ДИ	(7.3, 9.7)	(3.7, 7.1)

¹ На основании стратифицированного логрангового критерия

² Сравнение OS между группами лечения среди пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ отдельно не проводились согласно предварительно установленному иерархическому анализу

³ Согласно заключительному анализу показателей PFS, ORR, DOR и первому промежуточному анализу OS на момент окончания сбора клинических данных 17 апреля 2018 года

⁴ Согласно исследовательскому анализу PFS на момент окончания сбора клинических данных 2 января 2019 года

⁵ Согласно окончательному анализу OS на момент окончания сбора клинических данных 14 апреля 2020 года

[‡] Стратифицированы по наличию метастазов в печень и предшествующему лечению таксанами
PFS, Progression-Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST= Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1; ДИ = доверительный интервал; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость

Рисунок 17. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки выживаемости без прогрессирования у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ (исследование IMpassion130)

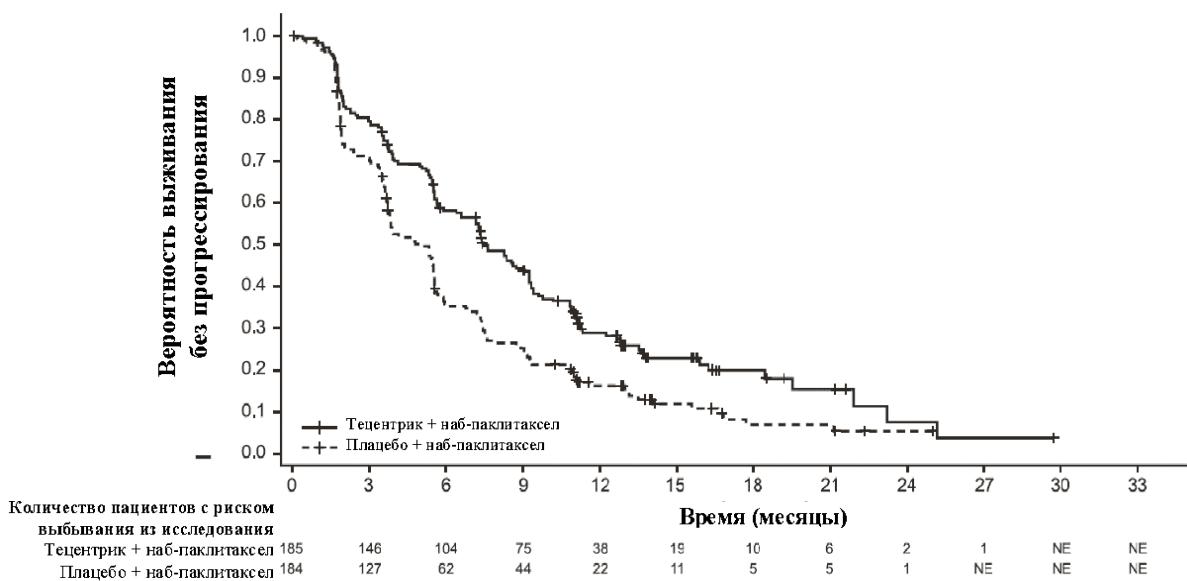
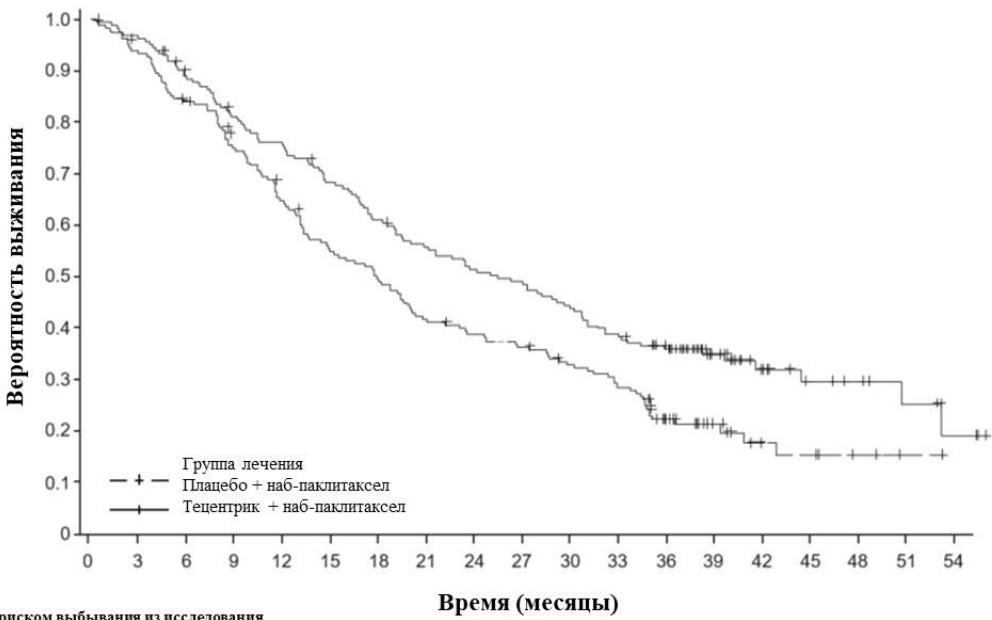


Рисунок 18. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки общей выживаемости у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ (исследование IMpassion130)



Количество пациентов с риском выбывания из исследования

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

Время до ухудшения (сохраняющееся ухудшение на ≥ 10 баллов по сравнению с оценкой в исходный момент времени) показателя сообщаемого пациентом общего состояния здоровья/качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, который измерялся с помощью опросника по качеству жизни QLQ-C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), было аналогичным в каждой группе лечения — это свидетельствует о том, что у всех пациентов сохранялась их исходная оценка согласно опроснику по качеству жизни, обусловленному состоянием здоровья (HRQoL), в течение сопоставимого периода времени.

Гепатоцеллюлярная карцинома

IMbrave150 (YO40245): рандомизированное исследование III фазы применения атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом у пациентов с неоперабельной ГЦК, ранее не получавших системную терапию

Рандомизированное многоцентровое международное открытое исследование III фазы IMbrave150 было проведено для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом у пациентов с местнораспространенной метастатической и/или неоперабельной ГЦК, ранее не получавших системную терапию. В общей сложности 501 пациент был рандомизирован (2:1) для получения атезолизумаба (1200 мг) и бевацизумаба в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 3 недели в виде внутривенной инфузии или сорафениба в дозе 400 мг перорально два раза в день. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону, макрососудистой инвазии и/или внепечечночному распространению, исходному уровню а-фетопротеина (АФП) и показателю общего состояния по шкале ECOG. Пациенты в обеих группах получали лечение до утраты клинической пользы или до развития неприемлемой токсичности. Пациенты могли прекратить приём атезолизумаба или бевацизумаба (например, ввиду развития нежелательных реакций) и продолжить монотерапию до утраты клинической пользы или до развития неприемлемой токсичности, ассоциированной с препаратом.

В исследование были включены взрослые пациенты, не подлежащие лечению, или без прогрессирования заболевания после хирургического и/или локорегионарного лечения, с заболеванием печени степени А по шкале Чайлд-Пью, показателем общего состояния по шкале ECOG 0/1, которые ранее не получали системного лечения. Развитие кровотечения (в том числе с летальным исходом) — известная нежелательная реакция на бевацизумаб, а

кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта - частое и жизнеугрожающее осложнение у пациентов с ГЦК. По этой причине требовалось обследование пациентов на наличие варикозного расширения вен в течение 6 месяцев до начала лечения; пациенты были исключены, если в течение 6 месяцев до начала лечения у них наблюдалось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, если у них имелись нелеченые или полностью не пролеченные варикозные узлы, кровоточащие или при наличии высокого риска развития кровотечения. Для пациентов с активным гепатитом В уровень ДНК вируса гепатита В должен был составлять <500 МЕ/мл в течение 28 дней до начала лечения в рамках исследования, в течение минимум 14 дней до включения в исследование и на протяжении всего исследования было обязательным стандартное лечение против ВГВ.

Пациенты также были исключены из исследования при наличии асцита умеренной или тяжелой степени; печеночной энцефалопатии в анамнезе; известной фиброламеллярной ГЦК; саркоматоидной ГЦК, смешанной холангiocарциномой и ГЦК; активной коинфекции ВГВ и ВГС; аутоиммунного заболевания в анамнезе; в случае введения живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до рандомизации; введения системных иммуностимулирующих препаратов в течение 4 недель или системных иммуносупрессивных лекарственных средств в течение 2 недель до рандомизации; при наличии нелеченых или стероид-зависимых метастазов в головном мозге. Оценку образцов опухолей проводили каждые 6 недель в течение первых 54 недель после Дня 1 Цикла 1, а затем каждые 9 недель.

Демографические и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон: от 26 до 88 лет), 83% были представителями мужского пола. Большинство пациентов были азиатской (57%) и европеоидной расы (35%). 40% пациентов были жителями Азии (исключая Японию), а 60% - из других стран. Приблизительно у 75% пациентов наблюдалась макрососудистая инвазия и/или внепеченоочное распространение, а у 37% исходный уровень АФП ≥ 400 нг/мл. Показатель общего состояния по шкале ECOG в начале лечения составлял 0 (62%) или 1 (38%). Основными факторами риска развития ГЦК были инфицирование вирусом гепатита В у 48% пациентов, инфицирование вирусом гепатита С у 22% пациентов и невирусное заболевание у 31% пациентов. По Барселонской классификации рака печени ГЦК был отнесен к стадии С у 82% пациентов, стадии В у 16% пациентов и стадии А у 3% пациентов.

Первичные комбинированные конечные точки эффективности включали OS и PFS по оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1. На момент проведения первичного анализа медиана выживаемости составила 8.6 месяца. Данные продемонстрировали статистически значимое улучшение OS и PFS по оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1, при применении схемы атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с сорафенибом. Также наблюдалось статистически значимое улучшение частоты объективного ответа (ORR) по оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1 и критериями оценки объективного ответа при ГЦК (mRECIST). Ключевые результаты эффективности первичного анализа обобщены в Таблице 19.

Описательный обновленный анализ эффективности был проведен с медианой продолжительности последующего наблюдения 15.6 месяца. Медиана OS составила 19.2 месяца (95% ДИ: 17.0, 23.7) в группе атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с 13.4 месяца (95% ДИ: 11.4, 16.9) в группе сорафениба с OR 0.66 (95% ДИ: 0.52, 0.85). Медиана PFS по оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1 составила 6.9 месяца (95% ДИ: 5.8, 8.6) в группе атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с 4.3 месяца (95% ДИ: 4.0, 5.6) в группе сорафениба с OR 0.65 (95% ДИ: 0.53, 0.81).

Показатель ORR по оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1, составил 29.8% (95% ДИ: 24.8, 35.0) в группе атезолизумаб+бевацизумаб и 11.3% (95% ДИ: 6.9, 17.3) в группе сорафениба. Медиана продолжительности подтвержденного ответа (DOR) по

оценке ННК в соответствии с RECIST, версия 1.1, у респондентов составила 18.1 месяца (95% ДИ: 14.6, NE) в группе атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с 14.9 месяца (95% ДИ: 4.9, 17.0) в группе сорафениба.

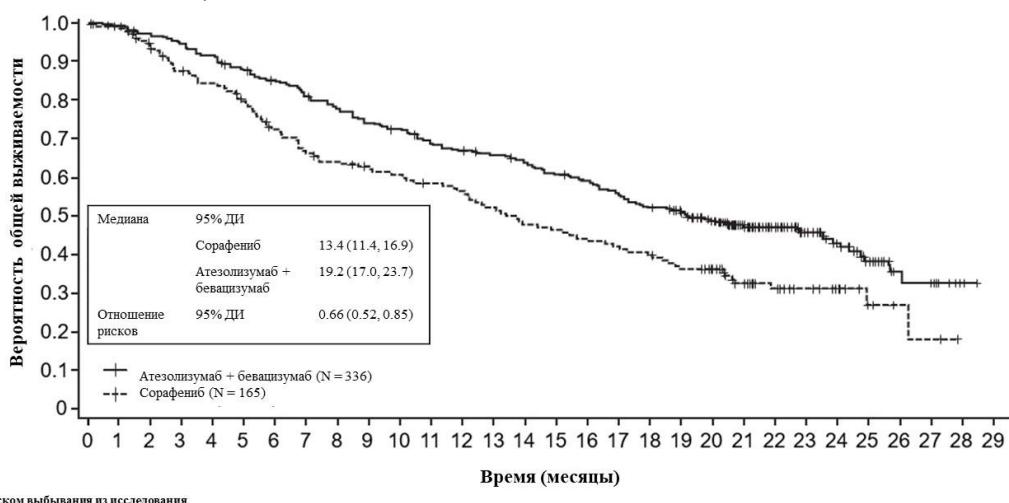
Кривые Каплана-Мейера для OS (обновленный анализ) и PFS (первичный анализ) представлены на Рисунках 19 и 20, соответственно.

Таблица 19. Обзор результатов оценки эффективности (исследование IMbrave150, первичный анализ)

Основные конечные точки эффективности	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сорафениб
OS		
Количество случаев летального исхода (%)	n=336 96 (28.6%)	n=165 65 (39.4%)
Медиана времени до развития события (месяцы)	NE	13.2
95% ДИ	(NE, NE)	(10.4, NE)
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.58 (0.42, 0.79)	
p-значение ¹	0.0006	
6-месячная OS (%)	84.8%	72.3%
PFS по оценке ННК (RECIST, версия 1.1)	n=336	n=165
Количество событий (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
Медиана продолжительности периода PFS (месяцы)	6.8 (5.8, 8.3)	4.3 (4.0, 5.6)
95% ДИ		
Стратифицированный показатель отношения рисков [‡] (95% ДИ)	0.59 (0.47, 0.76)	
p-значение ¹	<0.0001	
6-месячная PFS	54.5%	37.2%
ORR по оценке ННК (RECIST, версия 1.1)	n=326	n=159
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% ДИ	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
p-значение ²	<0.0001	
Количество случаев полного ответа (%)	18 (5.5%)	0
Количество случаев частичного ответа (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Количество случаев стабилизации состояния (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
DOR по оценке ННК (RECIST, версия 1.1)	n=89	n=19
Медиана (месяцы)	NE	6.3
95% ДИ	(NE, NE)	(4.7, NE)
Диапазон (месяцы)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
ORR по оценке ННК (mRECIST ГЦК)	n=325	n=158
Количество пациентов, ответивших на лечение (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% ДИ	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
p-значение ²	<0.0001	
Количество случаев полного ответа (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Количество случаев частичного ответа (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Количество случаев стабилизации состояния (%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
DOR по оценке ННК (mRECIST ГЦК)	n=108	n=21
Медиана (месяцы)	NE	6.3

95% ДИ	(NE, NE)	(4.9, NE)
Диапазон (месяцы)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
‡ Стратификация по географическому региону (Азия, исключая Японию по сравнению с другими странами), макрососудистой инвазией и/или внепеченочным распространением (наличие или отсутствие) и исходному уровню АФП (<400 против ≥ 400 нг/мл)		
1. На основании двустороннего стратифицированного логрангового критерия 2. Номинальные р-значения на основании двустороннего критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля. «+» обозначает цензурированный показатель, PFS, Progression-Free Survival = выживаемость без прогрессирования; RECIST = Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия, версия 1.1; HCC mRECIST = Критерии оценки объективного ответа при ГЦК; ДИ = доверительный интервал; ORR, Objective Response Rate = частота объективного ответа; DOR, Duration of Response = продолжительность ответа; OS, Overall Survival = общая выживаемость; NE = не поддающийся оценке		

Рисунок 19. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки общей выживаемости в ITT-популяции пациентов (исследование IMbrave150, обновленный анализ)

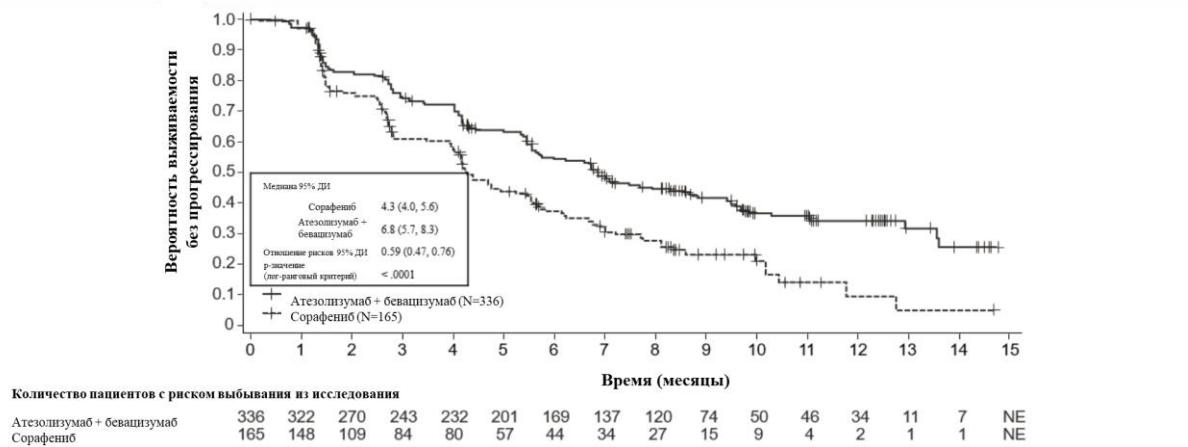


Количество пациентов с риском выбывания из исследования

Атезолизумаб + бевасизумаб	336 329 320 312 302 288 276 263 252 240 233 221 214 209 202 192 186 175 164 156 134 105 80 57 42 24 12 11 2 NE
Сорафениб	165 158 144 133 128 119 106 96 92 88 85 81 78 72 66 64 61 58 55 49 44 32 24 18 12 7 3 2 NE NE

Отношение рисков рассчитано в стратифицированном анализе. Факторы стратификации включали географический регион (Азия, исключая Японию по сравнению с другими странами), макрососудистую инвазию и/или внепеченочное распространение (наличие vs отсутствие) и уровень АФП (<400 vs ≥ 400 нг/мл) в соответствии с IxRS.

Рисунок 20. Кривая Каплана-Майера по результатам оценки ННК PFS в соответствии с RECIST, версия 1.1 в ITT-популяции пациентов (исследование IMbrave150, первичный анализ)



Отношение рисков и p-значение из стратифицированного анализа.

Стратификация по географическому региону (Азия, исключая Японию по сравнению с другими странами), макросудистой инвазией и/или внепеченочным распространением (наличие или отсутствие) и исходному уровню АФЛ (<400 против ≥400 нг/мл).

Эффективность у пациентов пожилого возраста

В целом различий в эффективности препарата у пациентов ≥65 лет и более молодых пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, не наблюдалось. В исследовании IMpower150 возраст ≥65 лет ассоциирован с пониженным эффектом атезолизумаба у пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом.

Данные о пациентах в возрасте ≥75 лет, полученные в исследованиях IMpower150, IMpower133 и IMpower110, очень ограничены, невозможно сформулировать выводы о применении препарата в данной популяции.

Дети

Для оценки безопасности и фармакокинетических параметров атезолизумаба у детей (<18 лет, n=69) и молодых пациентов (18-30 лет, n=18) с рецидивирующими или прогрессирующими солидными опухолями, а также с ходжкинской и неходжкинской лимфомами, было проведено многоцентровое открытое исследование ранней фазы. Пациентам назначали атезолизумаб внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 3 недели (см. раздел 5.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Экспозиция атезолизумаба увеличивается пропорционально повышению дозы в диапазоне доз от 1 мг/кг массы тела до 20 мг/кг массы тела, включая фиксированную дозу 1200 мг, вводимую каждые 3 недели. Фармакокинетика атезолизумаба описана с использованием линейной двухкамерной модели распределения с элиминацией первого порядка для диапазона доз 1-20 мг/кг массы тела (в рамках анализа популяции из 472 пациентов). Фармакокинетические свойства атезолизумаба при внутривенном введении доз 840 мг каждые 2 недели, 1200 мг каждые 3 недели и 1680 мг каждые 4 недели, были сопоставимы; ожидается что, при применении препарата в указанных трех режимах дозирования, общие концентрации препарата будут сопоставимы. При этом равновесное состояние достигалось через 6-9 недель при многократном введении атезолизумаба. Коэффициент максимального системного накопления для показателя площади под кривой "концентрация-время" (AUC), максимальной концентрации (C_{max}) и остаточной концентрации препарата в плазме (C_{min}) составил 1.91, 1.46 и 2.75, соответственно.

Абсорбция

Атезолизумаб вводят в виде внутривенной инфузии. Исследования по изучению других путей введения не проводились.

Распределение

Популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал, что у среднестатистического пациента объем распределения в центральной камере составляет

3.28 л, а объем распределения в равновесном состоянии – 6.91 л.

Биотрансформация

Исследования метаболизма атезолизумаба не проводились. Как и другие антитела, атезолизумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Элиминация

Данные популяционного фармакокинетического анализа показывают, что клиренс атезолизумаба составляет 0.200 л/сутки, а среднестатистический конечный период полувыведения – 27 дней.

Особые группы пациентов

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа возраст (21-89 лет), регион, этническая принадлежность пациента, нарушение функции почек, нарушение функции печени легкой степени тяжести, уровень экспрессии PD-L1 или показатель общего состояния по шкале ECOG не оказывают влияния на фармакокинетику атезолизумаба. Масса тела, пол, положительный статус антител, связанных с проводимым лечением (АТА), уровни альбумина и опухолевая нагрузка являются статистически значимыми параметрами, но не оказывают клинического значимого влияния на фармакокинетику атезолизумаба. Коррекция дозы препарата не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста отдельные исследования фармакокинетики атезолизумаба не проводились. Влияние возраста на фармакокинетику атезолизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе. На основании данных пациентов в возрасте от 21 до 89 лет (n=472, медиана 62 года) возраст не является значимой ковариатой, оказывающей влияние на фармакокинетику атезолизумаба. Клинически значимые отличия фармакокинетики атезолизумаба у пациентов <65 лет (n=274), 65-75 лет (n=152) и >75 лет (n=46) не наблюдались (см. раздел 4.2).

Дети

Результаты исследования фармакокинетики, полученные в ходе многоцентрового открытого исследования ранней фазы, проведенного с участием детей (<18 лет, n=69) и молодых пациентов (18-30 лет, n=18) продемонстрировали, что клиренс и объем распределения атезолизумаба были сопоставимы у детей и молодых пациентов, получавших атезолизумаб в дозе 15 мг/кг массы тела и 1200 мг каждые 3 недели, соответственно (с корректировкой по массе тела), при этом экспозиция препарата имела тенденцию к снижению у детей из-за меньшей массы тела. Данные различия не были ассоциированы со снижением концентраций атезолизумаба ниже целевой терапевтической экспозиции. Данные в отношении детей в возрасте <2 лет ограничены, невозможно сформулировать выводы о применении препарата в данной популяции.

Нарушение функции почек

Отдельные исследования фармакокинетики атезолизумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа клинически значимые различия клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60-89 мл/мин/1.73 м²; n=208) или умеренной (рСКФ 30-59 мл/мин/1.73 м²; n=116) степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ ≥90 мл/мин/1.73 м², n=140) не наблюдались. Наружение функции почек тяжелой степени (рСКФ 15-29 мл/мин/1.73 м², n=8) наблюдалось только у нескольких пациентов (см. раздел 4.2). Влияние нарушения функции почек тяжелой степени на фармакокинетику атезолизумаба неизвестно.

Нарушение функции печени

Отдельные исследования фармакокинетики атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились. В популяционном фармакокинетическом анализе клинически значимые различия клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени легкой (концентрация билирубина ≤ВГН и активность АСТ >ВГН или

концентрация билирубина $>1.0\text{--}1.5 \times \text{ВГН}$ и любая активность АСТ) или умеренной (концентрация билирубина $>1.5\text{--}3 \times \text{ВГН}$ и любая активность АСТ) степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (концентрация билирубина и активность АСТ $\leq \text{ВГН}$) не наблюдались. Данные о пациентах с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация билирубина $>3 \times \text{ВГН}$ и любая активность АСТ) отсутствуют. Степень нарушения функции печени определяли в соответствии с критериями Национального института рака (NCI-ODWG) (см. раздел 4.2). Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (концентрация билирубина $>3 \times \text{ВГН}$ и любая активность АСТ) на фармакокинетику атезолизумаба неизвестно.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования по изучению канцерогенного потенциала атезолизумаба не проводились.

Генотоксичность

Исследования по изучению мутагенного потенциала атезолизумаба не проводились. Тем не менее, предполагается, что моноклональные антитела не вызывают изменений в ДНК или хромосомах.

Влияние на fertильность

Исследования fertильности при применении атезолизумаба не проводились; однако влияние на репродуктивные органы самцов и самок яванских макак изучали в исследовании хронической токсичности. При еженедельном введении атезолизумаба, при котором AUC приблизительно в 6 шесть раз превышала таковую при применении рекомендуемой дозы, было выявлено, что атезолизумаб оказывал влияние на менструальный цикл у самок обезьян, что проявлялось нерегулярностью цикла и отсутствием вновь сформированного желтого тела в яичниках. Данный эффект был обратим после отмены препарата. Влияния на мужские репродуктивные органы не отмечалось.

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности или тератогенности при применении атезолизумаба у животных не проводились. Исследования на животных продемонстрировали, что путь передачи сигнала PD-L1/PD-1 является ключевым для установления иммунологической толерантности материнского организма к плоду, а значит и для выживаемости плода во время беременности. Применение атезолизумаба может оказывать неблагоприятное влияние на плод, в том числе риск эмбриофетальной гибели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

Кислота уксусная ледяная

Сахароза

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон

3 года

Разведенный концентрат

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена при хранении в течение не более 24 часов при температуре $\leq 30^{\circ}\text{C}$ и до 30

дней при температуре от 2 °C до 8 °C с момента приготовления.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор для инфузий подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2-8 °C или 8 часов при комнатной температуре (≤ 25 °C), за исключением случаев, когда приготовление раствора производилось в контролируемых и валидируемых условиях асептики.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать! Не встряхивать!

Допустимый период нахождения препарата при температуре от 9 °C до 30 °C - 312 часов, включая 240 часов (10 суток) при 25 °C и 72 часа (3 суток) при 30 °C.

После разведения концентрата допустимый период нахождения раствора для инфузий при температуре от 2 °C до 8 °C – не более 24 часов, при температуре не выше 30 °C – 8 часов. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 14 мл препарата помещают во флаконы бесцветного прозрачного боросиликатного стекла типа I вместимостью 15 мл, укупоренные резиновыми пробками с покрытием из фтористого полимера и закатанные алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

По 20 мл препарата помещают во флаконы бесцветного прозрачного боросиликатного стекла типа I вместимостью 20 мл, укупоренные резиновыми пробками с покрытием из фтористого полимера и закатанные алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голограммическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Препарат Тецентрик не содержит антибиотических или бактериостатических агентов, с целью обеспечения стерильности подготовка препарата к введению должна выполняться медицинским работником в асептических условиях. При подготовке препарата Тецентрик к введению следует использовать стерильные иглы и шприцы.

Приготовление, обращение с препаратом и хранение в условиях асептики

При приготовлении раствора для инфузий необходимо обеспечить асептические условия. Подготовка препарата должна:

- выполняться обученным персоналом в асептических условиях в соответствии с правилами надлежащей практики, в особенности в отношении асептического приготовления растворов для парентерального введения
- выполняться в вытяжном шкафу с ламинарным потоком или в боксе биологической безопасности с соблюдением стандартных мер предосторожности для безопасного обращения с препаратами для внутривенного введения
- обеспечивать последующее надлежащее хранение приготовленного раствора для внутривенного введения для обеспечения поддержания асептических условий.

Не встряхивать.

Инструкции по разведению

Для рекомендованной дозы 840 мг: отобрать 14 мл концентрата Тецентрик из флакона и развести в инфузионном пакете из поливинилхлорида (PVC), полиолефина (PO),

полиэтилена (PE) или полипропилена (PP), содержащем раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

Для рекомендованной дозы 1200 мг: отобрать 20 мл концентрата Тецентрик из флакона и развести в инфузионном пакете из поливинилхлорида (PVC), полиолефина (PO), полиэтилена (PE) или полипропилена (PP), содержащем раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

Для рекомендованной дозы 1680 мг: отобрать 28 мл концентрата из двух флаконов препарата Тецентрик 840 мг и развести в инфузионном пакете из поливинилхлорида (PVC), полиолефина (PO), полиэтилена (PE) или полипропилена (PP), содержащем раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций.

После разведения препарата конечная концентрация раствора должна составлять 3.2-16.8 мг/мл.

Для перемешивания раствора инфузионный пакет во избежание пенообразования следует осторожно перевернуть. Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно (см. раздел 6.3).

Растворы для парентерального введения перед использованием следует визуально проверять на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

Несовместимости между препаратом Тецентрик и инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью из поливинилхлорида, полиолефина, полиэтилена или полипропилена не выявлено. Кроме того, не наблюдалось несовместимости с мембранными инфузионными фильтрами из полиэфирсульфона или полисульфона, инфузионными системами и другими приспособлениями для инфузий из поливинилхлорида, полиэтилена, полибутиадиена или полиэфиуретана. Использование встроенных фильтров с мембранными опционально.

Не допускается одновременное введение других лекарственных препаратов через ту же инфузионную систему.

Утилизация

Попадание препарата Тецентрик в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Любое неиспользованное количество лекарственного препарата или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Рош Казахстан»

Республика Казахстан

050051, г. Алматы, пр. Достык, д. 210

Тел. + 7 727 321 24 24

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№024535 (1200 мг)

РК-ЛС-5№024868 (1200 мг)
РК-ЛС-5№025062 (840 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21 апреля 2020 (РК-ЛС-5№024535), 30 декабря 2020 (РК-ЛС-5№024868), 17 июня 2021 (РК-ЛС-5№025062)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>