

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тецентрик, 60 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: атезолизумаб*.

Каждый мл концентрата содержит 60 мг атезолизумаба.

Каждый флакон с 14 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий (840 мг/14 мл) содержит 840 мг атезолизумаба.

Каждый флакон с 20 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий (1200 мг/20 мл) содержит 1200 мг атезолизумаба.

*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.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тецентрик показан к применению у взрослых по следующим показаниям.

Уротелиальный рак (УР)

Монотерапия местнораспространенного или метастатического УР

- Местнораспространенный или метастатический УР у пациентов, которые ранее получали платиносодержащую химиотерапию (включая адъювантный и неоадъювантный режимы).
- Местнораспространенный или метастатический УР с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Адъювантная монотерапия НМРЛ

НМРЛ стадий II – IIIA (система стадирования UICC/AJCC, 7-я редакция) с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на клетках опухоли в качестве адъювантной терапии после полной хирургической резекции и последующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Монотерапия местнораспространенного или метастатического НМРЛ

- Метастатический НМРЛ с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, в первой линии терапии.
- Местнораспространенный или метастатический НМРЛ после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. Пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны также получить таргетную терапию перед началом терапии препаратом Тецентрик.
- Местнораспространенный неоперабельный НМРЛ, не подлежащий радикальной химиолучевой терапии, при невозможности проведения химиотерапии на основе препаратов платины и при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1, в первой линии терапии.
- Метастатический НМРЛ при невозможности проведения химиотерапии на основе препаратов платины и при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, независимо от уровня экспрессии PD-L1, в первой линии терапии (см. раздел 5.1).

Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1

- Метастатический неплоскоклеточный НМРЛ в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии. У пациентов с НМРЛ с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином показан только после неэффективности соответствующей таргетной терапии.
- Метастатический неплоскоклеточный НМРЛ в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

Комбинированная терапия МРЛ

Распространенный МРЛ в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)

Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического ТНРМЖ

Неоперабельный местнораспространенный или метастатический ТНРМЖ в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, у пациентов без предшествующей химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Комбинированная терапия ГЦК

Неоперабельная ГЦК в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Меланома

Комбинированная терапия неоперабельной или метастатической меланомы

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом независимо от уровня экспрессии PD-L1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Препарат Тецентрик должен вводиться медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Важно проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту (препарат Тецентрик в лекарственной форме для внутривенного (в/в) введения или препарат Тецентрик в лекарственной форме для подкожного (п/к) введения).

Пациенты, которые в настоящий момент получают препарат Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения, могут быть переключены на препарат Тецентрик в лекарственной форме для п/к введения (и наоборот).

Отбор пациентов

Для решения вопроса о целесообразности терапии препаратом Тецентрик пациентам следует пройти валидированный тест на экспрессию PD-L1 в зависимости от показания к применению (см. разделы 4.1 и 5.1).

Меланома

Целесообразность лечения меланомы определяется положительным статусом BRAF V600 мутации, который подтверждается валидированным тестом.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Тецентрик составляет 840 мг в/в каждые 2 недели, 1200 мг в/в каждые 3 недели **или** 1680 мг в/в каждые 4 недели (см. таблицу 1).

Рекомендации по дозированию в комбинированной терапии также см. в соответствующих общих характеристиках лекарственных препаратов (см. также раздел 5.1).

Таблица 1. Рекомендуемое дозирование при применении препарата Тецентрик

Показание	Рекомендуемая доза и график	Длительность лечения
Монотерапия препаратом Тецентрик		
1 линия УР	840 мг каждые 2 недели или 1200 мг каждые 3 недели или 1680 мг каждые 4 недели	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.
2 линия УР		
1 линия метастатического НМРЛ		
1 линия НМРЛ при невозможности проведения химиотерапии на основе препаратов платины		
2 линия НМРЛ		
Ранний НМРЛ	840 мг каждые 2 недели или 1200 мг каждые 3 недели или 1680 мг каждые 4 недели	В течение 1 года при отсутствии рецидива заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Длительность лечения больше 1 года не изучалась.
Комбинированная терапия препаратом Тецентрик		
1 линия	Фаза индукции и	До прогрессирования

неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином	поддерживающая фаза • 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3 недели или • 1680 мг каждые 4 недели В случае применения в один день, препарат Тецентрик следует вводить первым. Фаза индукции для препаратов комбинации (4 или 6 циклов): бевацизумаб, паклитаксел и далее карбоплатин вводят каждые 3 недели. Поддерживающая фаза (без химиотерапии): бевацизумаб каждые 3 недели.	заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Атипичные ответы (т. е. инициальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размера опухоли) отмечалось при продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания. Лечение после прогрессирования заболевания может быть рассмотрено врачом.
1 линия неплоскоклеточного НМРЛ в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином	Фаза индукции и поддерживающая фаза • 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3 недели или • 1680 мг каждые 4 недели В случае применения в один день, препарат Тецентрик следует вводить первым. Фаза индукции для препаратов комбинации (4 или 6 циклов): наб-паклитаксел и карбоплатин вводят в день 1; дополнительно наб-паклитаксел вводят в день 8 и 15 каждого трехнедельного цикла.	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Атипичные ответы (т. е. инициальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размера опухоли) отмечалось при продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания. Лечение после прогрессирования заболевания может быть рассмотрено врачом.
1 линия распространенного МРЛ в комбинации с карбоплатином и этопозидом	Фаза индукции и поддерживающая фаза • 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Атипичные ответы (т. е.

	недели или • 1680 мг каждые 4 недели В случае применения в один день, препарат Тецентрик следует вводить первым. Фаза индукции для препаратов комбинации (4 цикла): карбоплатин и этопозид вводят в день 1; этопозид также вводят в день 2 и 3 каждого трехнедельного цикла.	инициальное прогрессирование заболевания с последующим уменьшением размера опухоли) отмечалось при продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания. Лечение после прогрессирования заболевания может быть рассмотрено врачом.	
1 линия неоперабельного местно-распространенного или метастатического ТНРМЖ в комбинации с наб-паклитакселом	• 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3 недели или • 1680 мг каждые 4 недели Препарат Тецентрик следует вводить до введения наб-паклитаксела в случае применения в один день. Наб-паклитаксел 100 мг/м² вводят в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла.	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.	
Меланома в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом	• 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3 недели или • 1680 мг каждые 4 недели Перед началом терапии препаратом Тецентрик пациенты должны завершить 28-дневный курс терапии кобиметинибом (60 мг внутрь один раз в сутки (с 1 по 21 дни терапии, 7 дней перерыва)) и вемурафенибом (960 мг внутрь два раза в сутки (с 1 по 21 дни) и 720 мг внутрь два раза в сутки (с 22 по 28 дни)). Далее кобиметиниб применяют внутрь в дозе 60	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.	

	мг один раз в сутки (с 1 по 21 дни, 7 дней перерыва). Вемурафениб применяют внутрь в дозе 720 мг два раза в сутки.	
Распространенная или неоперабельная ГЦК в комбинации с бевацизумабом	• 840 мг каждые 2 недели или • 1200 мг каждые 3 недели или • 1680 мг каждые 4 недели Препарат Тецентрик следует вводить до введения бевацизумаба в случае применения в один день. Бевацизумаб вводят в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 3 недели.	До прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

При пропуске в плановом введении препарата Тецентрик необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе. График введений препарата Тецентрик должен быть скорректирован с целью поддержания соответствующего интервала между введениями.

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Тецентрик не рекомендуется.

Коррекция режима дозирования при иммуноопосредованных нежелательных реакциях (НР)

Таблица 2. Рекомендации по коррекции режима дозирования препарата Тецентрик

Иммуноопосредованная НР	Степень тяжести	Коррекция терапии
Пневмонит	2-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.

	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Гепатит (пациенты без ГЦК)	2-я степень (активность АЛТ или АСТ в 3–5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или билирубин в крови в 1.5–3 раза превышает ВГН)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	3-я или 4-я степень (активность АЛТ или АСТ в >5 раз превышает ВГН или билирубин в крови в >3 раза превышает ВГН)	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Гепатит (пациенты с ГЦК)	Активность АЛТ/АСТ в пределах нормы на начальном уровне с последующим увеличением в пределах $>3 - \leq 10$ ВГН или Активность АЛТ/АСТ $>1 - \leq 3$ ВГН на начальном уровне с последующим увеличением в пределах $>5 - \leq 10$ ВГН или Активность АЛТ/АСТ $>3 - \leq 5$ ВГН на начальном уровне с последующим увеличением в пределах $>8 - \leq 10$ ВГН	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	Активность АЛТ/АСТ >10 ВГН или общий билирубин >3 ВГН	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Колит	Диарея 2-ой или 3-ей степени (увеличение числа дефекаций/сутки ≥ 4 по сравнению с начальным уровнем) или Симптоматический колит	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-

		ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	Диарея 4-ой степени или колит (жизнеугрожающий, показано срочное вмешательство)	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Гипотиреоз или гипертиреоз	Симптоматический	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. <u>Гипотиреоз</u> Терапия может быть возобновлена в случае, если симптомы контролируются с помощью заместительной терапии тиреоидным гормоном, и уровень ТТГ снижается. <u>Гипертиреоз</u> Терапия может быть возобновлена в случае, если симптомы контролируются с помощью антитиреоидного препарата, и функция щитовидной железы улучшается.
Надпочечниковая недостаточность	Симптоматическая	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии.
Гипофизит	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения

		тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут при условии, что состояние пациента стабильно при приеме заместительной терапии.
	4-я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Сахарный диабет 1-го типа	Гипергликемия 3-ей или 4-ой степени (уровень глюкозы натощак >250 мг/дл или 13.9 ммоль/л)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Лечение может быть возобновлено, когда достигнут метаболический контроль с помощью заместительной терапии инсулином.
Инфузионные реакции (ИР)	1-я или 2-я степень	Снизить скорость инфузии или прервать инфузию препарата Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения. Терапия может быть возобновлена, когда явление разрешилось.
	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	Подозрение на гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ¹	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Сыпь/Тяжелые кожные ИР	3-я степень или подозрение на синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз ¹	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	4-я степень или подтвержденный синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз ¹	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.

Миастенический синдром/злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре, менингит и энцефалит	Все степени тяжести	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Миелит	2-я, 3-я или 4 степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Паралич лицевого нерва	1-я или 2-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Панкреатит	Активность амилазы или липазы в сыворотке крови в >2 раза превышает ВГН или панкреатит 2-ей или 3-ей степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после снижения активности амилазы и липазы до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, или разрешения симптомов панкреатита, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	4-я степень или любая степень рецидивирующего панкреатита	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Миокардит	≥ 2 -я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.

Нефрит	2-я степень (уровень креатинина в $>1.5-3$ превышает начальный уровень или $>1.5-3$ ВГН)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами ($1-2$ мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	3-я или 4-я степень (уровень креатинина в >3 превышает начальный уровень или >3 ВГН)	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Миозит	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик.
	4-я степень или 3-я степень рецидивирующего миозита	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Перикардialные нарушения	1-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик ² .
	≥ 2 -я степень	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик.
Другие иммуноопосредованные НР	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик и начать терапию глюкокортикостероидами ($1-2$ мг/кг/сут преднизолона или его эквивалента). Терапия может быть возобновлена после купирования или снижения тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤ 10 мг/сут.
	4 степень или рецидивирующее явление 3-ей степени	Полностью прекратить терапию препаратом Тецентрик (за исключением эндокринопатий, которые контролируются с помощью заместительной гормональной терапии).

Критерии токсичности указаны в соответствии с общими критериями терминологии Национального Института Рака для НР, в. 4.0.

1 – независимо от степени тяжести.

2 – провести детальную кардиологическую оценку для определения этиологии и контролировать соответствующим образом.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

На основании популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

На основании популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется (см. раздел 5.2). Данные у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести слишком ограничены, чтобы сделать выводы по данной популяции пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

На основании популяционного фармакокинетического анализа коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести не требуется. Применение препарата Тецентрик у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести не изучалось (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тецентрик у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения не предназначен для п/к введения.

Препарат Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения следует вводить только в виде в/в инфузии (см. раздел 6.6).

Вводить препарат Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения струйно или болюсно нельзя.

Одновременно вводить другие медицинские препараты через одну инфузионную систему нельзя.

Первую дозу препарата Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения необходимо вводить в течение 60 минут.

При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к атезолизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование (Тецентрик) и номер серии введенного препарата.

Иммуноопосредованный пневмонит

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи пневмонита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения признаков и симптомов пневмонита.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном пневмоните указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный гепатит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик наблюдались случаи гепатита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо тщательно отслеживать возникновение признаков и симптомов гепатита.

Следует мониторировать активность АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и концентрацию билирубина до начала терапии препаратом Тецентрик и периодически в ходе лечения.

У пациентов с отклонениями функциональных показателей печени (ФПП), выявленными на исходном уровне, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего лечения.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном гепатите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный колит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик наблюдались случаи диареи или колита (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков/симптомов колита.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном колите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи гипотиреоза, гипертиреоза, гипофизита, надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета 1-го типа, включая диабетический кетоацидоз (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов эндокринопатий. Требуется наблюдение за изменениями функции щитовидной железы до начала терапии препаратом Тецентрик 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 препаратом Тецентрик.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованных эндокринопатиях указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи менингоэнцефалита (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов менингита или энцефалита.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном менингоэнцефалите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованные нейропатии

При применении препарата Тецентрик наблюдались случаи миастенического синдрома/злокачественной миастении или синдрома Гийена-Барре, которые могли иметь угрожающий жизни характер, а также паралич лицевого нерва (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения симптомов моторной и сенсорной нейропатии.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованных нейропатиях указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный миелит

При применении препарата Тецентрик наблюдались случаи миелита (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов, указывающих на миелит. Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном миелите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик отмечались случаи панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы сыворотки (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов развития острого панкреатита.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном панкреатите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный миокардит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик отмечались случаи миокардита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов развития миокардита. Миокардит может также быть клиническим проявлением миозита, что требует проведения соответствующей терапии.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном миокардите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованные перикардialные нарушения

При применении препарата Тецентрик отмечались перикардialные нарушения, включая перикардит, перикардialный выпот и тампонаду полости перикарда, некоторые из которых приводили к летальному исходу (см. раздел 4.8). Пациентов следует мониторировать на предмет клинических признаков и симптомов перикардialных нарушений. Рекомендации по коррекции режима дозирования при развитии перикардialных нарушений указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный миозит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик наблюдались случаи миозита, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). За пациентами необходимо тщательно наблюдать на предмет возникновения признаков/симптомов миозита. За пациентами с подозрением на миозит следует наблюдать на предмет признаков миокардита. Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном миозите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованный нефрит

В клинических исследованиях препарата Тецентрик отмечались случаи нефрита (см. раздел 4.8). Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет изменения функций почек.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при иммуноопосредованном нефрите указаны в разделе 4.2, таблица 2.

ИР

В ходе клинических исследований препарата Тецентрик наблюдались случаи ИР, включая анафилаксию (см. раздел 4.8).

Рекомендации по коррекции режима дозирования при развитии ИР указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

При применении препарата Тецентрик наблюдались случаи гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Следует учитывать возможность развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в случае атипичного или длительного синдрома высвобождения цитокинов. Пациентов следует мониторировать на предмет возникновения признаков и симптомов гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Рекомендации по коррекции режима дозирования при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные НР

При применении препарата Тецентрик отмечались случаи иммуноопосредованных тяжелых кожных НР, включая случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Пациентов следует мониторировать на предмет подозреваемых тяжелых кожных реакций, следует также исключить другие причины.

Препарат Тецентрик следует приостановить на основании тяжести НР, а именно при развитии кожной реакции 3 степени тяжести до ее разрешения до ≤ 1 степени тяжести или полностью прекратить при развитии кожной реакции 4 степени тяжести и ввести глюкокортикостероиды (см. раздел 4.2, таблица 2).

При подозрении на тяжелые кожные НР пациентов следует направить к специалисту для дальнейшей постановки диагноза и контроля.

Препарат Тецентрик следует приостановить у пациентов с подозрением на синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае подтвержденного синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза терапию препаратом Тецентрик следует полностью прекратить.

Необходимо соблюдать осторожность при рассмотрении назначения препарата Тецентрик пациенту с тяжелыми или жизнеугрожающими НР на лечение другими иммуностимулирующими противоопухолевыми средствами в анамнезе.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

В клинических исследованиях препарата Тецентрик отмечались следующие дополнительные иммуноопосредованные нежелательные реакции: увеит (см. раздел 4.8). Рекомендации по коррекции режима дозирования при других иммуноопосредованных нежелательных реакциях указаны в разделе 4.2, таблица 2.

Меры предосторожности при определенных заболеваниях

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ

Перед началом терапии лечащим врачам следует тщательно оценить комбинацию рисков при применении схемы лечения, состоящей из четырех препаратов: атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин (см. раздел 4.8).

Применение атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом ТНРМЖ

Нейтропения и периферические нейропатии, которые отмечались при применении атезолизумаба и наб-паклитаксела, могут быть обратимыми в случае прерывания введения наб-паклитаксела. Лечащим врачам следует обратиться к ОХЛП наб-паклитаксела в отношении отдельных мер предосторожности и противопоказаний для данного лекарственного препарата.

Применение атезолизумаба при ранее нелеченном УР при невозможности проведения терапии цисплатином

Исходные и прогностические характеристики заболевания в когорте 1 в исследовании IMvigor210 были в целом сопоставимы с таковыми у пациентов в клинической практике, которым было невозможно провести терапию цисплатином, но было возможно провести комбинированную терапию на основе карбоплатина. Данных в подгруппе пациентов, которым было невозможно провести любую химиотерапию, недостаточно. Таким образом, применять атезолизумаб у таких пациентов необходимо с осторожностью после тщательной оценки потенциального баланса пользы и риска на индивидуальной основе.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином

Пациенты с НМРЛ и с четкой инфильтрацией опухоли в торакальные магистральные сосуды или четкой кавитацией легочных очагов (которые видны на снимках) исключались из опорного клинического исследования IMpower150 после сообщения о нескольких случаях легочных кровотечений с летальным исходом, что является общеизвестным фактором риска для терапии бевацизумабом.

Ввиду отсутствия данных, у таких пациентов атезолизумаб необходимо применять с осторожностью после тщательной оценки баланса пользы и риска для каждого пациента.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у EGFR+ пациентов с НМРЛ и прогрессированием заболевания при терапии эрлотинибом и бевацизумабом

В опорном исследовании IMpower150 не было получено данных по эффективности атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у EGFR+ пациентов, у которых ранее отмечалось прогрессирование заболевания при применении эрлотиниба и бевацизумаба.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом при ГЦК

Данные у пациентов с ГЦК и заболеванием печени класса В по шкале Чайлд-Пью, которые получали атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом очень ограничены; данные о пациентах с ГЦК и заболеванием печени класса С по шкале Чайлд-Пью на сегодняшний день отсутствуют.

Риск кровотечений повышен у пациентов, получающих бевацизумаб. Отмечались случаи тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, включая случаи с летальным исходом, у пациентов с ГЦК, которые получали атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом. Необходимо провести скрининг и последующее лечение варикозного расширения вен пищевода в соответствии с клинической практикой у пациентов с ГЦК перед началом терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом. Применение бевацизумаба следует полностью прекратить у пациентов с кровотечениями 3 или 4 степени тяжести, которые получают комбинированную терапию. См. ОХЛП бевацизумаба.

При применении атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом может развиваться сахарный диабет. Лечащим врачам следует мониторировать показатели глюкозы крови перед началом и

периодически во время лечения атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом в соответствии с клиническими показаниями.

Применение атезолизумаба в виде монотерапии первой линии метастатического НМРЛ

Лечащим врачам следует учесть отсроченное начало эффекта терапии атезолизумабом до начала монотерапии первой линии у пациентов с НМРЛ. Более высокое число летальных случаев в рамках 2.5 месяцев после рандомизации с последующей более длительной пользой по показателю выживаемости отмечалось при применении атезолизумаба по сравнению с химиотерапией. Специфических факторов, связанных с ранними летальными исходами, установить не удалось (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями не подлежали включению в программу клинических исследований препарата Тецентрик, данные изучения эффективности и безопасности препарата у таких пациентов отсутствуют. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями препарат Тецентрик необходимо применять с осторожностью после оценки потенциальных риска и пользы.

Дети

ТНРМЖ, ГЦК, Меланома, НМРЛ, МРЛ, УР

Препарат Тецентрик не показан к применению у пациентов в возрасте до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Тецентрик в данной популяции пациентов не установлены. Не было показано клинического преимущества препарата Тецентрик у детей в клиническом исследовании (см. раздел 5.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Отдельных фармакокинетических исследований взаимодействия атезолизумаба с другими лекарственными средствами не проводилось.

Поскольку атезолизумаб выводится посредством катаболизма, метаболического лекарственного взаимодействия не ожидается.

Перед применением атезолизумаба следует избегать использования системных глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов из-за их потенциального влияния на фармакодинамическую активность и эффективность атезолизумаба. Тем не менее, после начала терапии атезолизумабом системные глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты могут использоваться для лечения иммуноопосредованных НР (см. разделы 4.2, 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата (см. раздел 5.3).

Беременность

Применение препарата Тецентрик может оказывать отрицательное воздействие на плод в силу механизма действия. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может приводить к повышенному риску иммуноопосредованного отторжения

развивающегося плода и его гибели. Необходимо проинформировать беременную женщину о наличии риска для плода.

Клинические исследования препарата Тецентрик у беременных женщин не проводились.

Применение препарата Тецентрик во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода (см. раздел 5.3).

Применение препарата Тецентрик в ходе родов и родоразрешения не изучалось.

Лактация

Неизвестно, выводится ли атезолизумаб с грудным молоком. Влияние препарата на образование грудного молока или присутствие препарата Тецентрик в грудном молоке не исследовались. Поскольку возможность отрицательного воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик.

Фертильность

Согласно результатам исследований у животных препарат Тецентрик может оказывать влияние на фертильность у женщин с детородным потенциалом (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата Тецентрик на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты НР используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$)

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Монотерапия препаратом Тецентрик

Безопасность препарата Тецентрик в виде монотерапии основана на объединенных данных, полученных у 3178 пациентов с различными видами опухолей, а также на основании поддерживающих данных, полученных у >13000 пациентов в рамках всех клинических исследований.

В таблице 3 представлены данные о НР, наблюдавшихся при монотерапии препаратом Тецентрик в лекарственной форме для в/в или п/к введения.

Таблица 3. НР у пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик в лекарственной форме для в/в или п/к введения в ходе клинических исследований

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии	Инфекции мочевыводящего тракта ¹⁶			Цитомегаловирусная инфекция	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения ¹⁴ , нейтропения ³⁹		Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ³²	
Нарушения со стороны иммунной системы		ИР ¹¹ , реакции гиперчувствительности			Саркоидоз ³⁶
Эндокринные нарушения		Гипотиреоз ²	Надпочечниковая недостаточность ⁴ , сахарный диабет ⁵ , гипертиреоз ³	Гипофизит ²⁵	
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Гипокалиеми ²² , гипонатриемия ²³ , гипергликемия			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Периферическая нейропатия ³⁵	Синдром Гийена-Барре ⁶ , менингоэнцефалит ⁷	Миастенический синдром ²⁶ , паралич лицевого нерва ³² , миелит ³²	
Нарушения со стороны органа зрения				Увеит	
Нарушения со стороны сердца и сосудов		Снижение артериального давления, перикардальные нарушения ^{31,32}		Миокардит ¹	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, кашель	Гипоксия ²⁴ , пневмонит ⁸ , назофарингит ²⁸			

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ¹⁵ , тошнота, рвота	Дисфагия, колит ⁹ , боль в животе, боль в ротоглотке ¹⁷ , сухость во рту	Панкреатит ¹⁰		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, гепатит ¹²			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ¹³ , зуд	Сухость кожи ³⁴	Псориаз ²⁹ , тяжелые кожные НР ³⁰		
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях ¹⁸	Артрит ³⁷	Миозит ²⁰ , ²¹ , теносиновит ³⁸		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышение концентрации креатинина в крови ²⁷		Нефрит ¹⁹	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость, астения, лихорадка	Озноб, гриппоподобный синдром, реакции в месте инъекции ³³			
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности креатинфосфокиназы в крови		

1 – данные исследований за рамками объединенного набора данных. Частота основана на экспозиции всей программы. Сообщения включали аутоиммунный миокардит, иммуноопосредованный миокардит.

2 – сообщения включали гипотиреоз, повышение активности тиреотропного гормона в крови, снижение активности тиреотропного гормона в крови, аутоиммунный тиреоидит (случаи аутоиммунного тиреоидита отмечались в исследованиях за рамками объединенного набора данных), тиреоидит, аутоиммунный гипотиреоз, эутиреоидный патологический синдром, микседема, отклонения в результатах тестов функционального состояния щитовидной железы, острый тиреоидит и снижение активности тироксина.

3 – сообщения включали гипертиреоз, диффузный токсический зоб, эндокринную офтальмопатию, экзофтальм.

4 – сообщения включали надпочечниковую недостаточность, первичную надпочечниковую недостаточность.

5 – сообщения включали сахарный диабет, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз и кетоацидоз.

6 – сообщения включали синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полинейропатию.

7 – сообщения включали энцефалит, менингит, светобоязнь.

8 – сообщения включали пневмонит, инфильтрацию легких, бронхиолит, интерстициальную болезнь легких, лучевой пневмонит.

- 9 – сообщения включали колит, аутоиммунный колит, ишемический колит, микроскопический колит, язвенный колит, иммуноопосредованный энтероколит (случаи иммуноопосредованного энтероколита отмечались в исследованиях за рамками объединенного набора данных).
- 10 – сообщения включали панкреатит, аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит, увеличение активности липазы и амилазы.
- 11 – сообщения включали ИР, синдром высвобождения цитокинов и анафилаксию (анафилактическая реакция, анафилактический шок, анафилактоидная реакция, анафилактоидный шок), где анафилаксия отмечалась за рамками объединенного набора данных.
- 12 – сообщения включали асцит, аутоиммунный гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, острый гепатит, гепатотоксичность, нарушение функции печени, лекарственно-индуцированное повреждение печени, печеночную недостаточность, жировой гепатоз, очаговое поражение печени, кровотечение варикозных вен пищевода, варикозное расширение вен пищевода.
- 13 – сообщения включали сыпь, макулезно-папулезную сыпь, эритему, зудящую сыпь, акнеформный дерматит, экзему, дерматит, эритематозную сыпь, язву кожных покровов, папулезную сыпь, фолликулит, макулезную сыпь, шелушение кожи, пустулезную сыпь, фурункул, акне, лекарственный дерматит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, себорейный дерматит, аллергический дерматит, эритему кожи век, токсическое поражение кожи, сыпь на коже век, стойкую эритему, папулосквамозную сыпь, везикулярную сыпь, волдыри, волдыри на губах, пемфигиоид, кровавый волдырь на слизистой оболочке полости рта, дерматит на мошонке (случаи дерматита на мошонке отмечались в исследованиях за рамками объединенного набора данных).
- 14 – сообщения включали иммунную тромбоцитопению (отмечалась в исследованиях за рамками объединенного набора данных), тромбоцитопению и снижение числа тромбоцитов.
- 15 – сообщения включали диарею, частые дефекации и усиление желудочно-кишечной моторики.
- 16 – сообщения включали инфекции мочевыводящего тракта, цистит, пиелонефрит, инфекции мочевыводящего тракта, вызванные энтеробактериями рода *Escherichia*, острый пиелонефрит, бактериальные инфекции мочевыводящего тракта, инфекции почек, грибковые инфекции мочевыводящего тракта, инфекции мочевыводящего тракта, вызванные бактериями рода *Pseudomonas*.
- 17 – сообщения включали боль в ротоглотке, раздражение горла, дискомфорт в ротоглотке.
- 18 – сообщения включали скелетно-мышечную боль, миалгию и боль в костях.
- 19 – сообщения включали нефрит и нефрит с пурпурой Шенлейна-Геноха.
- 20 – сообщения включали миозит, рабдомиолиз, ревматическую полимиалгию, дерматомиозит, абсцесс мышц, наличие миоглобина в моче.
- 21 – летальные случаи отмечались в клинических исследованиях, не вошедших в исследовательский пул данных.
- 22 – сообщения включали гипокалиемию и снижение уровня калия в крови.
- 23 – сообщения включали гипонатриемию и снижение уровня натрия в крови.
- 24 – сообщения включали гипоксию, снижение насыщения кислородом (сатурация), снижение парциального давления кислорода (PO₂).
- 25 – сообщения включали гипофизит и нарушение температурной регуляции.
- 26 – сообщения включали тяжелую псевдопаралитическую миастению (миастения gravis).
- 27 – сообщения включали повышение концентрации креатинина в крови и гиперкреатининемию.
- 28 – сообщения включали назофарингит, заложенность носа и ринорею.
- 29 – сообщения включали псориазиформный дерматит и псориаз.
- 30 – сообщения включали буллезный дерматит, эксфолиативную сыпь, многоформную эритему, генерализованный эксфолиативный дерматит, токсическую кожную сыпь и токсический эпидермальный некролиз.
- 31 – сообщения включали перикардит, перикардальный выпот, тампонаду полости перикарда, констриктивный перикардит.
- 32 – данные НР отмечались в рамках пострегистрационного применения и не вошли в объединенную базу данных. Частота встречаемости основана на экспозиции препарата в рамках всей программы.
- 33 – Отмечалось в исследованиях за рамками объединенного набора данных (при п/к введении). Частота основана на экспозиции в IMscin001 для п/к лекарственной формы препарата Тецентрик (n=11/247; 4.5%) и в IMscin002 (n=18/175; 10.3%, пациенты получали как п/к, так и в/в лекарственную форму препарата Тецентрик) и включает сообщения о реакции в месте инъекции, боли в месте инъекции, эритеме в месте инъекции и сыпи в месте инъекции.
- 34 – сообщения включали сухость кожи и ксероз.
- 35 – сообщения включали периферическую нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию, полинейропатию, периферическую двигательную нейропатию, токсическую нейропатию, периферическую сенсорно-двигательную нейропатию, аутоиммунную нейропатию, аксональную нейропатию, плечевую плексопатию, пояснично-крестцовую плексопатию, невралгическую амиотрофию и неврит.
- 36 – отмечалось в исследованиях за рамками объединенного набора данных. Частота основана на экспозиции всей программы.
- 37 – сообщения включали теносиновит, тендонит, боль в сухожилиях и синовит.

38 – сообщения включали отек сустава, остеоартрит, спинальный остеоартрит, полиартрит, ревматоидный артрит, выпот в суставе, спондилит, аутоиммунный артрит, артропатию, иммуноопосредованный артрит и ревматическое расстройство.

39 – сообщения включали нейтропению, фебрильную нейтропению, снижение числа нейтрофилов, нейтропенический сепсис.

Комбинированная терапия препаратом Тецентрик

В таблице 4 представлены дополнительные данные о НР, наблюдавшихся в ходе клинических исследований при применении препарата Тецентрик в составе комбинированной терапии.

В таблице 4 также представлены НР, имеющие клинически значимые отличия при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией препаратом Тецентрик (см. таблицу 3 выше).

Меланома

Согласно данным исследования CO39262 (IMspire150) у пациентов, получавших препарат Тецентрик в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом, чаще отмечались отклонения ФПП (49.6%), панкреатит (38.7%), гипотиреоз (26.1%), гипертиреоз (18.7%), пневмонит (12.6%), менингоэнцефалит (2.6%), сахарный диабет (1.7%), миозит (1.3%), нефрит (1.3%) и гипопаратиреоз (0.9%).

Таблица 4. НР у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Тецентрик в ходе клинических исследований

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекция легкого* ⁸	Сепсис ¹⁷		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия*, нейтропения* ¹ , тромбоцитопения* ^{а2} , лейкопения* ⁹	Лимфопения* ¹¹		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Реакции гиперчувствительности		
<i>Эндокринные нарушения</i>	Гипотиреоз* ^{а3}	Гипертиреоз ^а	Гипопаратиреоз* ^{а5} , надпочечниковая недостаточность ^{а4}	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипомагниемия* ¹⁰ , снижение аппетита	Гипокалиемия ¹⁸ , гипонатриемия ¹⁹		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Периферическая нейропатия* ⁶	Дисгевзия*, обморок*, головокружение*		

Нарушение со стороны органа зрения				
Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления* ¹⁴			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Назофарингит ¹⁵	Дисфония*		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, диарея ²⁰ , запор*, рвота	Стоматит*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ²¹ , зуд, алопеция ¹³		Тяжелые кожные НР ¹⁶ , псориаз	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия, боль в мышцах и костях ²² , боль в спине			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия* ⁷ , повышение концентрации креатинина в крови ²³	Нефрит ^{α12}	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности щелочной фосфатазы в крови		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек*, лихорадка, утомляемость, астения			

* – НР, встречающиеся с частотой $\geq 5\%$ (все степени тяжести) или $\geq 2\%$ (3–4-я степени тяжести) по сравнению с контрольной группой.

α – наблюдаемая частота в комбинированной терапии представляет клинически значимые отличия по сравнению с монотерапией препаратом Тецентрик.

1 – сообщения включали нейтропению, снижение числа нейтрофилов, фебрильную нейтропению, нейтропенический сепсис и гранулоцитопению.

2 – сообщения включали иммунную тромбоцитопению, тромбоцитопению и снижение числа тромбоцитов.

3 – сообщения включали гипотиреоз, повышение активности тиреотропного гормона в крови, снижение активности тиреотропного гормона в крови, аутоиммунный тиреоидит, зоб, тиреоидит, снижение концентрации свободного тироксина, снижение концентрации свободного трийодтиронина, нарушение функций щитовидной железы, повышение концентрации свободного тироксина, повышение концентрации тироксина, снижение концентрации трийодтиронина, повышение концентрации свободного трийодтиронина, патологическая

концентрация тиреотропного гормона, синдром эутиреоидной слабости, микседематозная кома, патологические результаты при оценке функций щитовидной железы, снижение концентрации тироксина, патологическая концентрация трийодтиронина, бессимптомный тиреозит и хронический тиреозит.

4 – сообщения включали надпочечниковую недостаточность, снижение уровня кортизола, острую недостаточность коры надпочечников и вторичную недостаточность коры надпочечников, патологические результаты теста стимуляции адренокортикотропного гормона, болезнь Аддисона, воспаление надпочечника и недостаточность адренокортикотропного гормона.

5 – сообщения включали гипопитuitarизм и нарушение температурной регуляции.

6 – сообщения включали периферическую нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию, полинейропатию, периферическую двигательную нейропатию, токсическую нейропатию, аутоиммунную нейропатию, невралгическую амиотрофию, периферическую сенсорно-двигательную нейропатию, аксональную нейропатию, плечевую плексопатию, пояснично-крестцовую плексопатию и неврит.

7 – сообщения включали протеинурию, наличие белка в моче, гемоглобинурию, нефротический синдром, патологические изменения мочи и альбуминурию.

8 – сообщения включали пневмонию, бронхит, инфекцию нижних дыхательных путей, трахеобронхит, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни дыхательных путей, инфекционный плевральный выпот, параканкротическую пневмонию, атипичную пневмонию, абсцесс легкого, инфекцию плевры и пневмоторакс.

9 – сообщения включали снижение числа лейкоцитов и лейкопению.

10 – сообщения включали гипомagneмию и снижение уровня магния в крови.

11 – сообщения включали лимфопению и снижение числа лимфоцитов.

12 – сообщения включали нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, аутоиммунный нефрит, аллергический нефрит, гломерулонефрит, нефротический синдром и мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

13 – сообщения включали алопецию, мадароз, очаговую алопецию, тотальную алопецию и гипотрихоз.

14 – сообщения включали гипертензию, повышение кровяного давления, гипертонический криз, повышение систолического давления, диастолическую гипертензию, неадекватный контроль кровяного давления и гипертоническую ретинопатию.

15 – сообщения включали назофарингит, заложенность носа и ринорею.

16 – сообщения включали буллезный дерматит, экфолиативную сыпь, многоформную эритему, генерализованный эксфолиативный дерматит, токсическую кожную сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами, токсический эпидермальный некролиз и кожный васкулит (случаи синдрома Стивенса-Джонсона и лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами отмечались в исследованиях вне объединенных данных).

17 – сообщения включали сепсис, септический шок, уросепсис, нейтропенический сепсис, легочный сепсис, бактериальный сепсис, сепсис, вызванный бактериями рода *Klebsiella*, абдоминальный сепсис, сепсис, вызванный грибами рода *Candida*, сепсис, вызванный бактериями рода *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

18 – сообщения включали гипокалиемию и снижение уровня калия в крови.

19 – сообщения включали гипонатриемию и снижение уровня натрия в крови.

20 – сообщения включали диарею, позывы к дефекации, частые дефекации, геморрагическую диарею и усиление желудочно-кишечной моторики.

21 – сообщения включали акне, пустулезные акне, волдыри, кровавые волдыри, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, лекарственный дерматит, экзему, инфицированную экзему, эритему, эритему кожи век, сыпь на коже век, стойкую эритему, фолликулит, фурункул, дерматит кожи рук, волдыри на губах, кровавые волдыри на слизистой оболочке полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулезную сыпь, макулезно-папулезную сыпь, папулезную сыпь, папулосквамозную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, везикулярную сыпь, дерматит мошонки, себорейный дерматит, шелушение кожи, токсическое поражение кожи, язвы на коже.

22 – сообщения включали боль в мышцах и костях, миалгию и боль в спине.

23 – сообщения включали повышение концентрации креатинина в крови и гиперкреатининемию.

24 – сообщения включали увеит и ирит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Указанные данные представлены для значимых НР при монотерапии препаратом Тецентрик. Данные о важных НР представлены в случае их клинически значимого отличия при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией препаратом Тецентрик. Дополнительная информация по контролю перечисленных ниже состояний представлена в разделе 4.4.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза наблюдалось у <0.1% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до начала проявления признаков гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза составила 1.6 месяца. Медиана длительности течения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза составила 1.4 месяца. У 1 пациента (<0.1%) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз стал причиной окончательной отмены препарата Тецентрик. Данному пациенту не потребовалось сопутствующее применение глюкокортикостероидов.

Иммуноопосредованный пневмонит

Развитие пневмонита наблюдалось у 2.7% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик; у одного пациента данная НР привела к летальному исходу. Медиана времени до начала проявления признаков пневмонита составила 3.4 месяца (диапазон: 0.1–24.8 месяца). Медиана длительности течения пневмонита составила 1.4 месяца (диапазон: от 0 до 21.2 месяца). У 12 пациентов (0.4%) пневмонит стал причиной постоянной отмены препарата Тецентрик. Пневмонит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 1.6% пациентов, получавших препарат.

Иммуноопосредованный гепатит

Развитие гепатита наблюдалось у 2.0% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик, 2 явления были летальными. Медиана времени до начала проявления признаков гепатита составила 1.5 месяца (диапазон: 0.2–18.8 месяца). Медиана длительности течения гепатита составила 2.1 месяца (диапазон: 0–22.0 месяца). У 6 пациентов (0.2%) гепатит стал причиной отмены препарата Тецентрик. Гепатит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 0.6% пациентов, получавших препарат.

Иммуноопосредованный колит

Развитие колита наблюдалось у 1.1% пациентов, получавших препарат Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков колита составила 4.7 месяца (диапазон: 0.5–17.2 месяца). Медиана длительности течения колита составила 1.2 месяца (диапазон: 0.1–17.8 месяца). У 8 пациентов (0.3%) колит стал причиной отмены препарата Тецентрик. Колит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 0.6% пациентов, получавших препарат.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Нарушения функции щитовидной железы

Развитие гипотиреоза наблюдалось у 5.2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков гипотиреоза составила 4.9 месяца (диапазон: от 0 до 31.3 месяца).

Развитие гипертиреоза наблюдалось у 0.9% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков гипертиреоза составила 2.1 месяца (диапазон: от 0.7 до 15.7 месяца). Медиана длительности течения гипертиреоза составила 2.6 месяца (диапазон: 0–17.1 месяца).

Развитие гипертиреоза наблюдалось у 4.9% пациентов, получавших препарат Тецентрик в комбинации с карбоплатином и наб-паклитакселом. У 1 пациента (0.2%) развитие гипертиреоза привело к отмене терапии препаратом Тецентрик.

Надпочечниковая недостаточность

Развитие надпочечниковой недостаточности наблюдалось у 0.3% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков надпочечниковой недостаточности составила 5.5 месяца (диапазон: от 0 до 19.0 месяцев). Медиана длительности течения надпочечниковой недостаточности составила 16.8 месяца (диапазон: 0–16.8 месяца). У 1 пациента (<0.1%) развитие надпочечниковой недостаточности

привело к отмене терапии препаратом Тецентрик. Надпочечниковая недостаточность, требующая сопутствующего применения глюкокортикостероидов, была зарегистрирована у 0.3% пациентов, получавших препарат.

Развитие надпочечниковой недостаточности наблюдалось у 1.5% пациентов, получавших препарат Тецентрик в комбинации с карбоплатином и наб-паклитакселом. Надпочечниковая недостаточность, требующая сопутствующего применения глюкокортикостероидов, была зарегистрирована у 0.8% пациентов, получавших препарат Тецентрик в комбинации с карбоплатином и наб-паклитакселом.

Гипофизит

Развитие гипофизита наблюдалось у <0.1% пациентов, получающих монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков гипофизита составляла 7.2 месяца (диапазон: от 0.8 до 13.7 месяца). Одному пациенту потребовалось применение глюкокортикостероидов и отмена терапии препаратом Тецентрик.

Развитие гипофизита наблюдалось у 0.8% пациентов, получающих препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Медиана времени до проявления признаков гипофизита составила 7.7 месяца (диапазон: от 5.0 до 8.8 месяца). Двум пациентам потребовалось применение глюкокортикостероидов. Гипофизит стал причиной отмены терапии у одного пациента.

Сахарный диабет

Развитие сахарного диабета наблюдалось у 0.3% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков сахарного диабета составила 4.2 месяца (диапазон: от 0.1 до 9.9 месяца). Медиана длительности течения сахарного диабета составила 1.6 месяца (диапазон: 0.1–15.2 месяца). У 3 пациентов (<0.1%) сахарный диабет стал причиной отмены препарата Тецентрик.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

Развитие менингоэнцефалита наблюдалось у 0.4% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков менингоэнцефалита составила 0.5 месяца (диапазон: от 0 до 12.5 месяца). Медиана длительности течения менингоэнцефалита составила 0.7 месяца (диапазон: от 0.2 до 14.5 месяца). Менингоэнцефалит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, наблюдался у 0.2% пациентов, получающих препарат Тецентрик, при этом у 4 (0.1%) пациентов терапия препаратом Тецентрик была прекращена.

Иммуноопосредованные нейропатии

Синдром Гийена-Барре и демиелинизирующая полинейропатия

Развитие нейропатии, включая синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полинейропатию, наблюдалось у 0.2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков нейропатии составила 7.0 месяцев (диапазон: от 0.6 до 8.1 месяца). Медиана длительности течения нейропатии составила 8.0 месяцев (от 0.6 до 8.3 месяца). У 1 пациента (<0.1%) синдром Гийена-Барре стал причиной отмены препарата Тецентрик. Синдром Гийена-Барре, требующий применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 2 пациентов (<0.1%), получающих терапию препаратом Тецентрик.

Иммуноопосредованный паралич лицевого нерва

Развитие паралича лицевого нерва отмечалось у <0.1% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков паралича лицевого нерва составила 0.95 месяца. Медиана длительности течения паралича лицевого нерва составила 1.1

месяца. При данном явлении не потребовалось сопутствующее применение глюкокортикостероидов и прекращение применения препарата Тецентрик.

Иммуноопосредованный миелит

Развитие миелита отмечалось у <0.1% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков миелита составила 0.76 месяцев. При данном явлении потребовалось сопутствующее применение глюкокортикостероидов, но не потребовалось прекращение применения препарата Тецентрик.

Иммуноопосредованный панкреатит

Развитие панкреатита, включая повышение активности амилазы и липазы, наблюдалось у 0.6% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков панкреатита составила 5.0 месяцев (диапазон: от 0.3 до 16.9 месяца). Медиана длительности течения панкреатита составила 0.8 месяца (диапазон: от 0.1 до 12.0 месяцев). Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития панкреатита отмечалась у 3 пациентов (<0.1%). Панкреатит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 4 пациентов (0.1%), получавших препарат.

Иммуноопосредованный миозит

Развитие миозита наблюдалось у 0.4% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков миозита составила 5.1 месяца (диапазон: от 0.7 до 11.0 месяцев). Медиана длительности течения миозита составила 5.0 месяца (диапазон: от 0.7 до 22.6 месяца). Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития миозита отмечалась у 1 пациента (<0.1%). Миозит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 7 пациентов (0.2%), получавших препарат.

Иммуноопосредованный нефрит

Развитие нефрита наблюдалось у <0.1% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до проявления признаков нефрита составила 13.1 месяца (диапазон: от 9.0 до 17.5 месяца). Медиана длительности течения нефрита составила 2.8 месяца (диапазон: от 0.5 до 9.5 месяцев). Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития нефрита отмечалась у 2 пациентов (<0.1%). Нефрит, требующий сопутствующего применения глюкокортикостероидов, был зарегистрирован у 1 пациента, получавшего препарат.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные НР

Тяжелые кожные НР наблюдались у 0.7% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик.

Медиана времени до проявления признаков тяжелых кожных НР составила 5.9 месяцев (диапазон: от 0.1 до 15.5 месяцев).

Медиана длительности составила 1.6 месяцев (диапазон: от 0 до 22.1+ месяца; + обозначает цензурированное значение).

Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития тяжелых кожных НР отмечалась у 3 пациентов (<0.1%).

Тяжелые кожные НР, требующие сопутствующего применения глюкокортикостероидов, были зарегистрированы у 0.2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик.

Иммуноопосредованные перикардialные нарушения

Перикардialные нарушения отмечались у 1.4% пациентов, получавших монотерапию препаратом Тецентрик. Медиана времени до развития перикардialных нарушений составила

1.4 месяцев (диапазон: от 0.2 до 17.5 месяцев). Медиана длительности составила 1.4 месяцев (диапазон: от 0 до 19.3 месяцев). Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития перикардиальных нарушений отмечалась у 3 пациентов (<0.1%). Перикардиальные нарушения, требующие сопутствующего применения глюкокортикостероидов, были зарегистрированы у 0.2% пациентов.

Переключение с в/в лекарственной формы препарата Тецентрик на п/к лекарственную форму препарата Тецентрик и наоборот

При переключении с в/в лекарственной формы препарата Тецентрик на п/к лекарственную форму препарата Тецентрик и наоборот профиль безопасности соответствовал таковому, отмечавшемуся в предшествующих исследованиях препарата Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения.

Пострегистрационное применение

Следующие НР отмечались при пострегистрационном применении препарата Тецентрик (см. таблицу 5) и представлены согласно системно-органному классу MedDRA.

Таблица 5. НР, отмечавшиеся при пострегистрационном применении препарата Тецентрик

Системно-органный класс НР (предпочтительный термин, MedDRA)	Частота
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ¹	Редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Перикардиальные нарушения ^{1,2}	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Паралич лицевого нерва ¹	Редко
Миелит ¹	Редко

1 - данные НР отмечались в рамках пострегистрационного применения и не вошли в объединенную базу данных. Частота встречаемости основана на экспозиции препарата в рамках всей программы.

2 - сообщения включали перикардит, перикардиальный выпот, тампонаду полости перикарда, констриктивный перикардит.

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. 8 (800) 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Информация о передозировке препарата Тецентрик отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток I/его лиганд).

Код АТХ: L01FF05.

Механизм действия

При связывании лиганда PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1, также называемого PD-1) с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках (ОК) и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК) и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

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 реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2. Блокада рецептора PD-L1 у мышей с генетически родственными моделями опухолей приводит к уменьшению опухолевого роста.

Мутации в кодоне 600 (V600) гена BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) вызывают гиперактивацию сигнального пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), что приводит к пролиферации ОК, повышению их выживаемости и подавлению их распознавания иммунной системой. Двойное ингибирование MAPK пути посредством ингибиторов BRAF и MEK (митоген-активируемая внеклеточная сигнал-регулируемая киназа) подавляет опухолевый рост и повышает иммуногенность опухоли. Это происходит за счет улучшения презентации антигена при увеличении инфильтрации Т-лимфоцитов в опухоль. В животных моделях добавление атезолизумаба к кобиметинибу и вемурафенибу в дальнейшем уменьшает опухолевый рост и приводит к более высокой клеточной инфильтрации и активации по сравнению с применением только таргетной терапии.

Клиническая эффективность и безопасность

УР

IMvigor211

Открытое, многоцентровое, международное, рандомизированное исследование III фазы GO29294 (IMvigor211) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик в сравнении с химиотерапией (винфлуинин, доцетаксел или паклитаксел, по выбору исследователя) у пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР с прогрессированием заболевания во время или после проведения платиносодержащей терапии. Из этого исследования были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, активными или кортикостероид-зависимыми метастазами в головной мозг, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до включения в исследование. Оценку опухоли проводили каждые 9 недель в первые 54 недели и каждые 12 недель в дальнейшем. Образцы опухолей оценивали проспективно на экспрессию PD-L1 на ИК, результаты использовали для определения подгрупп по уровню экспрессии PD-L1 в рамках, описанных ниже, анализов.

В общей сложности в исследование был включен 931 пациент. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения препарата Тецентрик или химиотерапии. Рандомизация была стратифицированной по химиотерапии (винфлуинин в сравнении с таксаном), статусу в отношении экспрессии PD-L1 на ИК ($<5\%$ в сравнении с $\geq 5\%$), количеству прогностических факторов риска (0 в сравнении с 1–3) и наличию метастазов в печени (да или нет). Прогностические факторы риска включали время с момента предшествующей химиотерапии <3 месяца, оценку общесоматического статуса по шкале ECOG >0 и уровень гемоглобина <10 г/дл.

Препарат Тецентрик вводили в фиксированной дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели. Снижение дозы препарата Тецентрик не допускалось. Пациенты получали терапию до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя или развития признаков неприемлемой токсичности. Винфлуинин вводили в дозе 320 мг/м^2 путем в/в инфузий в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности. Паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м^2 путем в/в инфузий в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м^2 путем в/в инфузий в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или до

развития признаков неприемлемой токсичности. Для всех получивших терапию пациентов медиана продолжительности терапии составила 2.8 месяца в группе препарата Тецентрик, 2.1 месяца в группах винфлунина и паклитаксела и 1.6 месяца в группе доцетаксела.

Демографические и исходные характеристики заболевания в популяции для первичного анализа были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 67 лет (от 31 до 88 лет), а 77.1% пациентов были мужского пола. Большинство пациентов были представителями европеоидной расы (72.1%), 53.9% пациентов из группы химиотерапии получали винфлунин, 71.4% пациентов имели по меньшей мере один неблагоприятный прогностический фактор риска и у 28.8% пациентов исходно были метастазы в печени. Исходно оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (45.6% пациентов) или 1 (54.4% пациентов). Мочевой пузырь был первичным местом локализации опухоли у 71.1% пациентов, а у 25.4% пациентов имелся УР верхних мочевыводящих путей. В исследовании участвовали 24.2% пациентов, которые ранее получали только адъювантную или неоадъювантную терапию на основе препаратов платины и у которых отмечалось прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности в исследовании IMvigor211 является ОВ. Вторичными конечными точками для оценки эффективности были ЧОО, ВБП и ДО. Сравнение ОВ в группе лечения и контрольной группе было протестировано с использованием иерархической процедуры с фиксированной последовательностью, основанной на стратифицированном логарифмическом ранговом критерии на двустороннем уровне 5%, следующим образом: шаг 1) подгруппа с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$, шаг 2) подгруппа с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, шаг 3) все пациенты. Результаты оценки ОВ для каждого из этапов 2 и 3 могли быть подвергнуты формальному тестированию только в том случае, если результат для предыдущего этапа был статистически значимым.

Медиана продолжительности последующего наблюдения для оценки выживаемости составила 17 месяцев. В исследовании IMvigor211 не была достигнута первичная конечная точка. В подгруппе пациентов с опухолями с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$ не было продемонстрировано статистически значимого улучшения показателей выживаемости на фоне применения препарата Тецентрик по сравнению с химиотерапией. ОР для ОВ составило 0.87 (95% ДИ: 0.63; 1.21; медиана ОВ 11.1 по сравнению 10.6 месяца для препарата Тецентрик и химиотерапии соответственно). Стратифицированное значение p логарифмического рангового критерия было равно 0.41. Как следствие, формальное статистическое тестирование ОВ в подгруппе с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ или у всех пациентов не проводилось, а результаты этих анализов считаются поисковыми. Ключевые результаты, полученные для популяции всех пациентов, представлены в сводном виде в таблице 6. График Каплана-Мейера для ОВ в популяции всех пациентов представлен на рис. 1.

Таблица 6. Резюме по результатам оценки эффективности в популяции всех пациентов (IMvigor211)

Конечная точка оценки эффективности	Тецентрик (n = 467)	Химиотерапия (n = 464)
<i>Первичная конечная точка оценки эффективности</i>		
ОВ		
Количество случаев смерти (%)	324 (69.4%)	350 (75.4%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	8.6	8.0
95% ДИ	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Стратифицированное [†] ОР (95% ДИ)	0.85 (0.73, 0.99)	

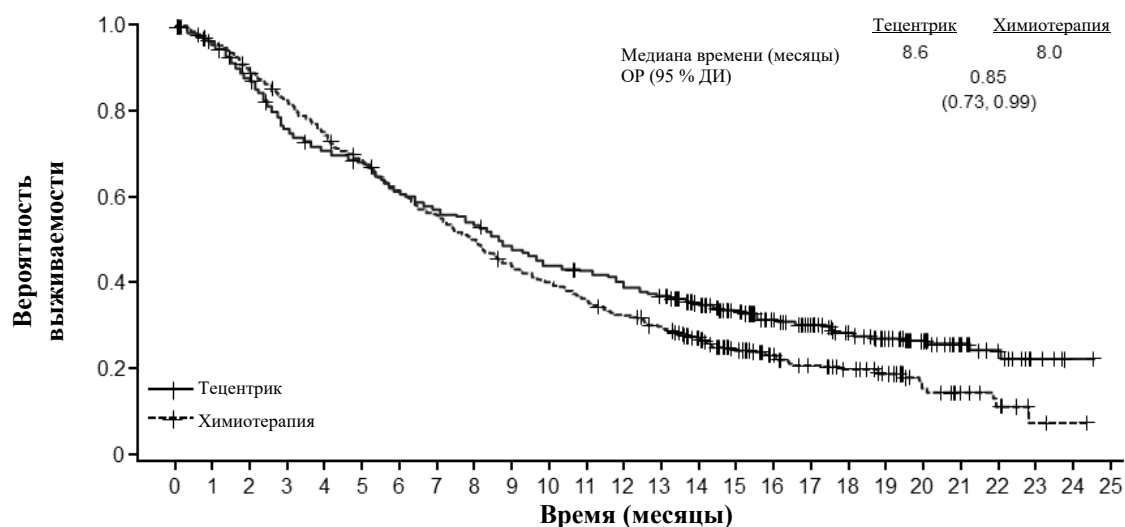
ОВ через 12 месяцев (%)*	39.2%	32.4%
<i>Вторичные и поисковые конечные точки</i>		
ВБП по оценке исследователя (RECIST версии 1.1)		
Количество явлений (%)	407 (87.2%)	410 (88.4%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	2.1	4.0
95% ДИ	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	1.10 (0.95, 1.26)	
ЧОО по оценке исследователя (RECIST версии 1.1)	N = 462	N = 461
Число пациентов с подтвержденным ответом на терапию (%)	62 (13.4%)	62 (13.4%)
95% ДИ	10.45, 16.87	10.47, 16.91
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	16 (3.5%)	16 (3.5%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	46 (10.0%)	46 (10.0%)
Число пациентов со стабильным заболеванием (%)	92 (19.9%)	162 (35.1%)
ДО по оценке исследователя (RECIST версии 1.1)	N = 62	N = 62
Медиана в месяцах**	21.7	7.4
95% ДИ	13.0, 21.7	6.1, 10.3

* На основе оценок Каплана-Мейера

† Стратификация по химиотерапии (винфлунин в сравнении с таксаном), статусу экспрессии PD-L1 на ИК (<5% в сравнении с ≥5%), количеству прогностических факторов риска (0 в сравнении с 1–3) и наличию метастазов в печени (да или нет).

** Ответ на терапию продолжался у 63% ответивших пациентов в группе препарата Тецентрик и у 21% ответивших пациентов в группе химиотерапии.

Рис. 1 График Каплана-Мейера для ОВ в популяции всех пациентов (IMvigor211)



Число пациентов в группе риска

Тецентрик	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1
Химиотерапия	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1

IMvigor210

Многоцентровое, международное, двухкогортное, несравнительное клиническое исследование II фазы, GO29293 (IMvigor210) было проведено у пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР (также известным как рак мочевого пузыря). В исследование было включено в общей сложности 438 пациентов, входивших в две когорты. Когорта 1 включала ранее не получавших терапию пациентов с местнораспространенным или метастатическим УР, которым не подходила или они были непригодны для проведения химиотерапии на основе цисплатина, пациенты, у которых наблюдали прогрессирование заболевания в течение по меньшей мере 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины. Когорта 2 включала пациентов, которые получили по меньшей мере один режим химиотерапии на основе препаратов платины по поводу местнораспространенного или метастатического УР, или пациенты, у которых наблюдали прогрессирование заболевания в пределах 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины.

В 1-й когорте 119 пациентов получали препарат Тецентрик в дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели до прогрессирования заболевания. Медиана возраста составляла 73 года. Большинство пациентов были мужского пола (81%) и относились к европеоидной расе (91%).

В когорту 1 вошли 45 пациентов (38%) с оценкой общесоматического статуса по шкале ECOG равной 0, 50 пациентов (42%) с оценкой общесоматического статуса по шкале ECOG равной 1, и 24 пациента (20%) с оценкой общесоматического статуса по шкале ECOG равной 2, 35 пациентов (29%) без факторов риска по Байорину (оценка общесоматического статуса по шкале ECOG ≥ 2 и висцеральные метастазы), 66 пациентов (56 %) с одним фактором риска по Байорину и 18 пациентов (15%) с двумя факторами риска по Байорину, 84 пациента (71%) с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин) и 25 пациентов (21%) с метастазами в печени.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности в когорте 1 была подтвержденная ЧОО по оценке НЭУ с использованием критериев RECIST версии 1.1.

Первичный анализ был проведен тогда, когда для всех пациентов была достигнута продолжительность периода наблюдений по меньшей мере 24 недели. В популяции всех пациентов медиана продолжительности терапии составляла 15.0 недель, а медиана продолжительности периода наблюдений для оценки выживаемости – 8.5 месяца. Были продемонстрированы клинически значимые показатели ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST v1.1, однако при сравнении с заранее заданным историческим контрольным показателем частоты ответа 10%, статистическая значимость для первичной конечной точки не была достигнута. Показатели подтвержденной ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 составляли 21.9% (95% ДИ: 9.3, 40.0) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$, 18.8% (95% ДИ: 10.9, 29.0) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ и 19.3% (95% ДИ: 12.7, 27.6) у всех пациентов. Медиана длительности ответа (ДО) не была достигнута ни в подгруппах, выделенных на основании уровня экспрессии PD-L1, ни в популяции всех пациентов. Данные по ОБ не были полными, соотношение количества явлений составляло приблизительно 40%. Медиана ОБ во всех подгруппах пациентов (уровень экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ и $\geq 1\%$) и в популяции всех пациентов составляла 10.6 месяца.

В когорте 1 был проведен обновленный анализ при медиане продолжительности периода наблюдений для оценки выживаемости 17.2 месяца. Сводные результаты этого анализа представлены в таблице 7. Медиана ДО не была достигнута ни в подгруппах, выделенных на основании уровня экспрессии PD-L1, ни в популяции всех пациентов.

Таблица 7. Резюме по обновленным данным по эффективности в когорте 1, полученным в исследовании IMvigor210

Конечные точки для оценки эффективности	Экспрессия PD-L1 на ИК $\geq 5\%$	Экспрессия PD-L1 на ИК $\geq 1\%$	Все пациенты
ЧОО (по оценке НЭУ; согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 32	N = 80	N = 119
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	9 (28.1%)	19 (23.8%)	27 (22.7%)
95% ДИ	13.8; 46.8	15.0; 34.6	15.5; 31.3
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	4 (12.5%)	8 (10.0%)	11 (9.2%)
95% ДИ	(3.5; 29.0)	(4.4; 18.8)	(4.7; 15.9)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	5 (15.6%)	11 (13.8%)	16 (13.4%)
95% ДИ	(5.3; 32.8)	(7.1; 23.3)	(7.9; 20.9)
ДО (по оценке НЭУ; согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 9	N = 19	N = 27
Пациенты с явлением (%)	3 (33.3%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)
Медиана (месяцы) (95% ДИ)	Не поддается оценке (НПО) (11.1; НПО)	НПО (НПО; НПО)	НПО (14.1; НПО)
ВБП (по оценке НЭУ; согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 32	N = 80	N = 119
Пациенты с явлением (%)	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)
ОВ	N = 32	N = 80	N = 119
Пациенты с явлением (%)	18 (56.3%)	42 (52.5%)	59 (49.6%)
Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	12.3 (6.0; НПО)	14.1 (9.2; НПО)	15.9 (10.4; НПО)
Частота ОВ через 1 год (%)	52.4%	54.8%	57.2%

В когорте 2 комбинированными первичными конечными точками были подтвержденная ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 и ЧОО по оценке исследователя согласно модифицированным критериям RECIST (mRECIST). В этой когорте 310 пациентов получали препарат Тецентрик в дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели до момента утраты клинического эффекта. Первичный анализ в когорте 2 был проведен после достижения продолжительности периода наблюдений у всех пациентов по не менее 24 недель. В этом исследовании были достигнуты комбинированные первичные конечные точки в когорте 2, продемонстрированы статистически значимые показатели ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 и ЧОО по оценке исследователя согласно критериям mRECIST по сравнению с заранее установленным историческим контрольным значением частоты ответа равным 10%.

Также в когорте 2 был проведен анализ при медиане продолжительности периода наблюдения для оценки выживаемости 21.1 месяца. Показатели подтвержденной ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 составляли 28.0% (95% ДИ: 19.5; 37.9) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$, 19.3% (95% ДИ: 14.2; 25.4) у пациентов с уровнем экспрессии

PD-L1 $\geq 1\%$ и 15.8% (95% ДИ: 11.9; 20.4) у всех пациентов. Показатели подтвержденной ЧОО по оценке исследователя согласно критериям mRECIST составляли 29.0% (95 % ДИ: 20.4; 38.9) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$, 23.7% (95% ДИ: 18.1; 30.1) у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ и 19.7% (95% ДИ: 15.4; 24.6) у всех пациентов. Частота достижения полного ответа на терапию по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 в популяции всех пациентов составляла 6.1% (95% ДИ: 3.7; 9.4). Медиана ДО не была достигнута ни в подгруппах экспрессии PD-L1, ни у всех пациентов, однако была достигнута у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $< 1\%$ (13.3 месяцев; 95% ДИ 4.2; НПО). Показатель ОВ через 12 месяцев составил 37% у всех пациентов.

НМРЛ

Адьювантная терапия НМРЛ (IMpower010)

Открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы, GO29527 (IMpower010), было проведено для оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик в рамках адьювантной терапии у пациентов с НМРЛ стадии IB (опухоли ≥ 4 см) – IIIA (система стадирования UICC/AJCC, 7-я редакция).

В общей сложности 1280 включенных в исследование пациентов перенесли полную резекцию опухоли и подходили для получения до 4 циклов химиотерапии на основе цисплатина. Режимы химиотерапии на основе цисплатина описаны в таблице 8.

Таблица 8. Режимы химиотерапии с в/в введением в исследовании IMpower010

Адьювантная химиотерапия на основе цисплатина	Винорелбин 30 мг/м ² в/в, дни 1 и 8
	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в, день 1
	Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в, дни 1 и 8
	Пеметрексед 500 мг/м ² в/в, день 1
Цисплатин 75 мг/м ² в/в, в день 1 каждого 21-дневного цикла, с одним из следующих режимов терапии	

После завершения химиотерапии на основе цисплатина (до четырех циклов) в общей сложности 1005 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Тецентрик (группа А) или наилучшей поддерживающей терапии (НПТ) (группа В). Препарат Тецентрик вводили в фиксированной дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели в течение 16 циклов, если не возникало рецидива заболевания и не наблюдалось развития признаков неприемлемой токсичности. Рандомизация была стратифицированной по полу, стадии заболевания, гистологическому типу опухоли и уровню экспрессии PD-L1.

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации. Оценку опухолей проводили исходно в фазе рандомизации и каждые 4 месяца в течение первого года после дня 1 цикла 1, затем каждые 6 месяцев до пятого года, в дальнейшем – ежегодно.

Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим и исходным характеристикам. Медиана возраста составила 62 года (диапазон от 26 до 84 лет), а 67% пациентов были мужского пола. Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (73%), тогда как 24% – к монголоидной. Большинство пациентов курили в настоящее время или курили в прошлом (78%), исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG у пациентов была равна 0 (55%) или 1 (44%). В общей сложности у 12% пациентов было

заболевание стадии IB, у 47% – стадии II, и у 41% – стадии IIIA. Процент пациентов с опухолями, характеризующимися уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК и PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК, согласно оценке с использованием VENTANA PD-L1 (SP263), составлял 55% и 26% соответственно.

Первичным показателем для оценки эффективности была выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) по оценке исследователя. ВБЗ была определена как время с даты рандомизации до даты возникновения одного из следующих явлений: первый документированный рецидив заболевания; новый первичный НМРЛ или смерть по любой причине в зависимости от того, что наступит раньше. Первичной целью по оценке эффективности была оценка ВБЗ в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA. Ключевыми вторичными целями по оценке эффективности были оценка ВБЗ в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA и оценка ОВ в популяции ИТТ.

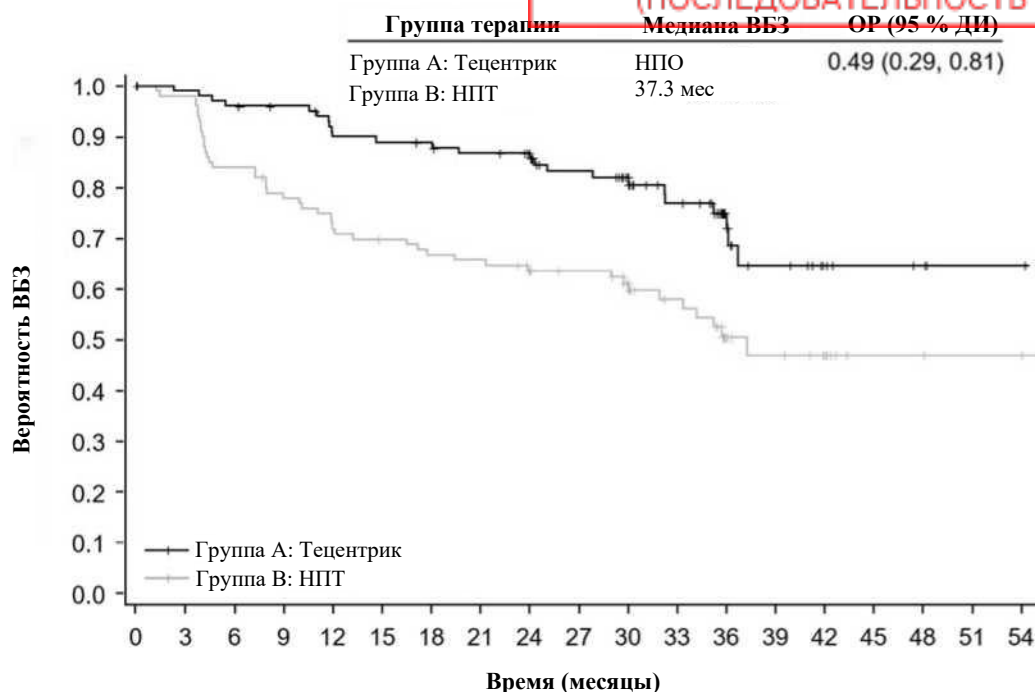
На момент промежуточного анализа ВБЗ была достигнута первичная конечная точка. Медиана продолжительности периода наблюдения составляла приблизительно 32 месяца. В анализе у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA без EGFR мутации или перестроек ALK ($n = 209$), наблюдалось клинически значимое улучшение ВБЗ в группе атезолизумаба по сравнению с группой НПТ (см. таблицу 9). На момент проведения промежуточного анализа ВБЗ данные по ОВ были неполными, в общей сложности было зарегистрировано приблизительно 16.3% случаев летального исхода в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA, без EGFR мутации и перестроек ALK. Поисковый анализ ОВ указал на тренд в пользу преимущества атезолизумаба перед НПТ, со стратифицированным ОР 0.39 (95% ДИ: 0.18, 0.82) в данной популяции пациентов.

Ключевые результаты оценки эффективности в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA, без EGFR мутации и перестроек ALK, приведены в сводном виде в таблице 9. Кривая Каплана-Мейера для ВБЗ представлена на Рис. 2.

Таблица 9. Резюме по результатам оценки эффективности в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и заболеванием стадии II–IIIA без EGFR мутации и перестроек ALK в исследовании IMpower010

Конечные точки для оценки эффективности	Группа А (Тецентрик)	Группа В (НПТ)
ВБЗ по оценке исследователя	$n = 106$	$n = 103$
Количество явлений (%)	24 (22.6)	45 (43.7)
Медиана продолжительности ВБЗ (месяцы)	НПО	37.3
95% ДИ	НПО; НПО	30,1; НПО
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	0.49 (0.29; 0.81)	
Частота ВБЗ через 3 года (%)	75.1	50.4

Рис. 2 График Каплана-Мейера для ВБЗ в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II–IIIA без EGFR мутации и перестроек ALK в исследовании IMpower010



Число пациентов в группе риска																
Группа А: Тецентрик	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5
Группа В: НПТ	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3

Наблюдавшееся улучшение ВБЗ в группе препарата Тецентрик по сравнению с группой НПТ было единообразно продемонстрировано в большинстве заранее определенных подгрупп в популяции пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК и с заболеванием стадии II – IIIA без EGFR мутации или перестроек ALK, включая как пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (нестратифицированное ОР: 0.35, 95% ДИ: 0.18, 0.69; медиана ВБЗ: НПО по сравнению с 35.7 месяца), так и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (нестратифицированное ОР: 0.60, 95% ДИ: 0.29, 1.26; медиана ВБЗ: 36.7 месяца по сравнению с НПО).

Терапия первой линии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ - Mpower150

Открытое, рандомизированное исследование III фазы, GO29436 (IMpower150), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Тецентрик в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, в комбинации с бевацизумабом или без него, у ранее не получавших химиотерапию пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. В общей сложности 1202 пациента были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения одного из режимов терапии, описанных в таблице 10. Рандомизация была стратифицированной по полу, наличию метастазов в печени и по уровню экспрессии PD-L1 на ОК и ИК.

Таблица 10. Режимы терапии с в/в введением в исследовании IMpower150

Режим терапии	Индукционная терапия (4 или 6 21-дневных циклов)	Поддерживающая терапия (21-дневные циклы)
А	Тецентрик (1200 мг) ^а + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Тецентрик (1200 мг) ^а

В	Тецентрик (1200 мг) ^а + бевацизумаб (15 мг/кг) ^а + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Тецентрик (1200 мг) ^а + бевацизумаб (15 мг/кг) ^д
С	Бевацизумаб (15 мг/кг) ^д + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Бевацизумаб (15 мг/кг) ^д

а - Терапию препаратом Тецентрик продолжают до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя.

б - Начальная доза паклитаксела для пациентов монголоидной расы/азиатского этнического происхождения составляла 175 мг/м² из-за высокой общей частоты возникновения гематологических токсических явлений у пациентов из азиатских стран по сравнению с пациентами из неазиатских стран.

с - Терапию паклитакселом и карбоплатином продолжают до завершения 4 или 6 циклов, или до прогрессирования заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности в зависимости от того, что наступит раньше.

д - Терапию бевацизумабом продолжают до момента прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации, пациенты с активными или нелеченными метастазами в центральной нервной системе (ЦНС), отчетливой инфильтрацией опухолью магистральных сосудов грудной клетки или отчетливой кавитацией легочных очагов поражения, определяемой при проведении визуализационных исследований. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в первые 48 недель после дня 1 цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 63 года (диапазон от 31 до 90 лет), а 60% пациентов были мужского пола. Большинство пациентов являлись представителями европеоидной расы (82%). Приблизительно у 10% пациентов была обнаружена мутация EGFR, у 4% пациентов – перестройки ALK, у 14% пациентов исходно определялись метастазы в печени, и большинство пациентов курили в настоящее время или курили в прошлом (80%). Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (43% пациентов) или 1 (57% пациентов).

На момент финального анализа ВБП медиана продолжительности периода наблюдения для пациентов составляла 15.3 месяца. В популяции ИТТ, которая включала в том числе пациентов с мутациями EGFR или перестройками ALK, которые должны были ранее получать терапию ингибиторами тирозинкиназы, было продемонстрировано улучшение ВБП в группе В по сравнению с группой С (ОР: 0.61 [95% ДИ: 0.52; 0.72]; медиана ВБП: 8.3 в сравнении с 6.8 месяца).

На момент промежуточного анализа ОВ медиана продолжительности последующего наблюдения пациентов составляла 19.7 месяца. Ключевые результаты данного анализа обобщены в таблице 11. Кривые Каплана-Мейера для ОВ в популяции ИТТ представлены на рис. 3. На рис. 4 представлены результаты оценки ОВ в популяции ИТТ и в подгруппах, выделенных на основании уровня экспрессии PD-L1, демонстрирующие преимущество препарата Тецентрик в отношении ОВ во всех подгруппах, включая подгруппы с уровнем экспрессии PD-L1 <1% на ОК и ИК. Обновленные результаты, касающиеся ВБП, также показаны на рис. 5 и рис. 6.

Таблица 11. Резюме по обновленным данным по эффективности, полученным исследованием Impower150

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Группа В	Группа С
Промежуточный анализ ОВ	N = 400	N = 400
Количество случаев смерти (%)	192 (48.0%)	230 (57.5%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	19.8	14.9
95% ДИ	(17.4, 24.2)	(13.4, 17.1)
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	0.76 (0.63, 0.93)	
Значение $p^{1,2}$	0.006	
ОВ через 6 месяцев (%)	85	81
ОВ через 12 месяцев (%)	68	61
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 400	N = 400
Количество явлений (%)	291 (72.8%)	355 (88.8%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	8.4	6.8
95% ДИ	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
Стратифицированное ОР‡ (95% ДИ)	0.59 (0.50, 0.69)	
Значение $p^{1,2}$	<0.0001	
ВБП через 12 месяцев (%)	38	20
Наилучший общий ответ по оценке исследователя ³ (согласно критериям RECIST 1.1)	N = 397	N = 393
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	224 (56.4%)	158 (40.2%)
95% ДИ	(51.4, 61.4)	(35.3, 45.2)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 224	N = 158
Медиана в месяцах	11.5	6.0
95% ДИ	(8.9, 15.7)	(5.5, 6.9)

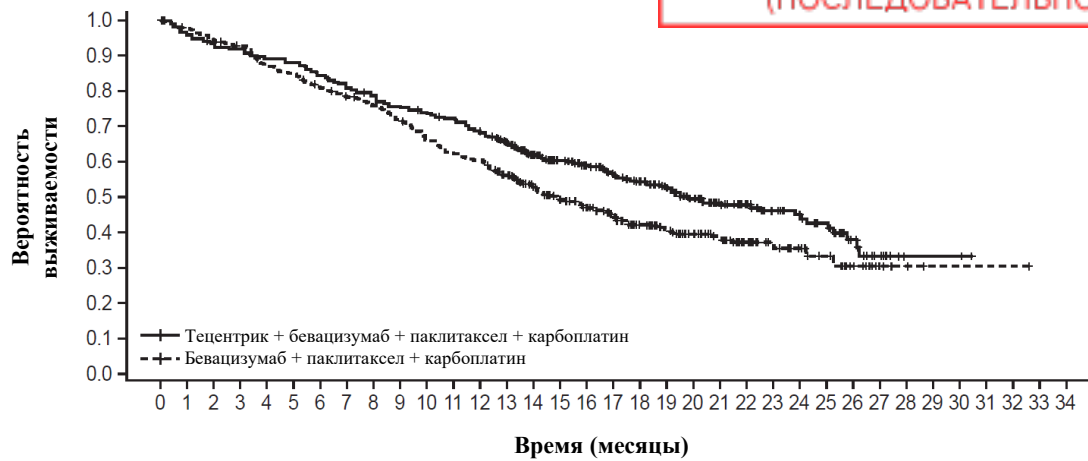
1 На основании стратифицированного логарифмического рангового критерия

2 В информационных целях. При сравнении между группами В и С в ИТТ популяции не проводили формальное тестирование согласно заранее установленной иерархии анализов.

3 Наилучший общий ответ для ПО и ЧО

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

Рис. 3 График Каплана-Мейера для ОВ в популяции ИТТ (IMpower150)



Число пациентов в группе риска

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	
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

Рис. 4 Форест-диаграмма ОВ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в популяции ITT (IMpower150)

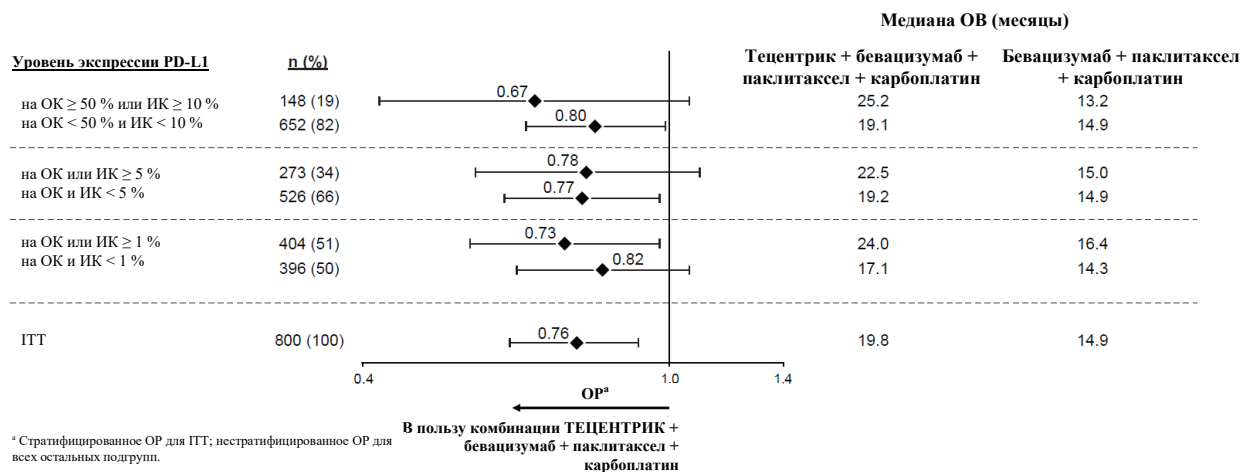
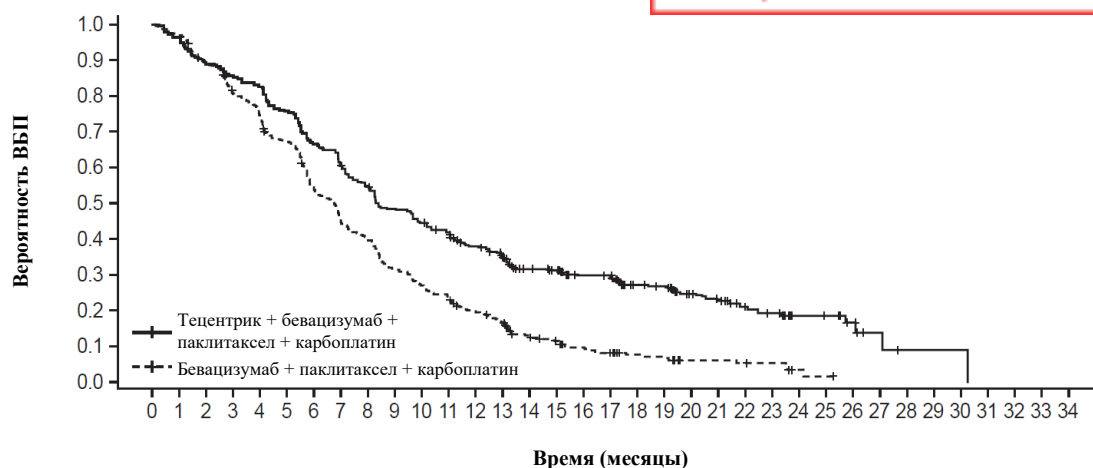


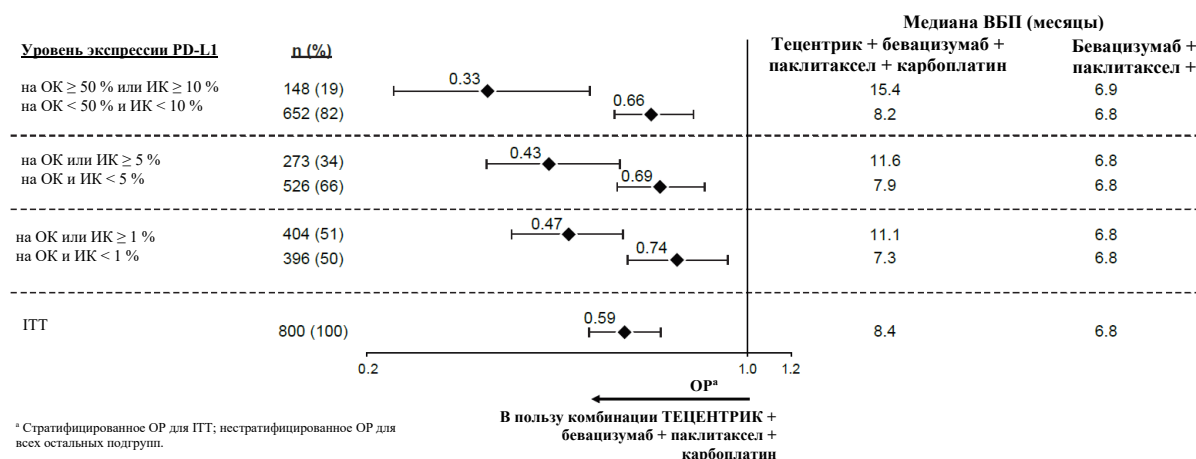
Рис. 5 График Каплана-Мейера для обновленных данных по ВБП в популяции ITT (IMpower150)



Число пациентов в группе риска

Тецентрик + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	7	3	1	1	1
Бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1				

Рис. 6 Форест-диаграмма для обновленных данных по ВБП в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в популяции ITT (IMpower150)



Предварительно определенный анализ подгрупп из промежуточного анализа ОВ продемонстрировал численное улучшение ОВ в группе комбинации препарата Тецентрик, бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина по сравнению с группой бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина для пациентов с мутациями EGFR или перестройками ALK (ОР: 0.54 [95% ДИ: 0.29; 1.03], медиана ОВ: НПО по сравнению с 17.5 месяцами) и метастазами в печени (ОР: 0.52 [95% ДИ: 0.33; 0.82], медиана ОВ: 13.3 по сравнению с 9.4 месяца). Также было продемонстрировано численное улучшение ВБП у пациентов с мутациями EGFR или перестройками ALK (ОР: 0.55 [95% ДИ: 0.34; 0.90]; медиана ВБП: 10.0 по сравнению с 6.1 месяца) и у пациентов с метастазами в печень (ОР: 0.41 [95% ДИ: 0.26; 0.62]; медиана ВБП: 8.2 по сравнению с 5.4 месяца).

В этом исследовании также оценивали физические функции и симптомы, связанные с лечением, о которых сообщают пациенты, с применением опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-LC13 во время финального анализа ВБП. В среднем, пациенты, получавшие препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином, сообщали о минимальной нагрузке лечения, на что указывало минимальное ухудшение как

физического функционирования, так и симптомов, связанных с лечением, оцениваемых пациентами (например, утомляемость, запор, диарея, тошнота/рвота, кровохарканье, дисфагия и язвы во рту) во время лечения. Средняя оценка физической функции и связанных с лечением симптомов, сообщаемых пациентами, как у пациентов, получавших препарат Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином, так и у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, были сопоставимы во время лечения.

IMpower130

Открытое, рандомизированное исследование III фазы GO29537 (IMpower130) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином, у ранее не получавших химиотерапию пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Пациенты с геномными опухолевыми абберациями EGFR или ALK были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 2:1 для получения одного из режимов терапии, описанных в таблице 12. Рандомизация была стратифицированной по полу, наличию метастазов в печени и по уровню экспрессии PD-L1 на ОК и ИК. Пациенты, получавшие режим терапии В, могли перейти в другую группу и начать получать монотерапию препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания.

Таблица 12. Режимы терапии с в/в введением в исследовании IMpower130

Режим терапии	Индукционная терапия (четыре или шесть 21-дневных циклов)	Поддерживающая терапия (21-дневные циклы)
А	Тецентрик (1200 мг) ^а + наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{б,с} + карбоплатин (AUC 6) ^с	Тецентрик (1200 мг) ^а
В	Наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^б + карбоплатин (AUC 6) ^с	НПТ или пеметрексед

а - Терапию препаратом Тецентрик продолжают до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя.

б - Наб-паклитаксел вводят в дни 1, 8 и 15 каждого цикла.

с - Терапию наб-паклитакселом и карбоплатином продолжают до завершения 4–6 циклов или до момента прогрессирования заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше.

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации, а также пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в первые 48 недель после цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания исследуемой популяции (n = 723) были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составляла 64 года (диапазон от 18 до 86 лет). Большинство пациентов были мужского пола (57%) и относились к европеоидной расе (90%). У 14.8% пациентов исходно были метастазы в печени, и большинство пациентов курили в настоящее время или курили в прошлом (88%). У большинства пациентов показатель общего состояния здоровья по шкале ECOG составил 1 (58.7%).

Первичный анализ был проведен для всех пациентов за исключением пациентов с геномными опухолевыми абберациями EGFR или ALK (n = 679). Медиана продолжительности последующего наблюдения для оценки выживаемости пациентов составила 18.6 месяцев.

Улучшение ОВ и ВБП было продемонстрировано для группы комбинации Тецентрик + наб-паклитаксел + карбоплатин по сравнению с контролем. Ключевые результаты представлены в сводном виде в таблице 13, графики Каплана-Мейера для ОВ и ВБП приведены на рис. 7 и рис. 8 соответственно.

Во всех подгруппах PD-L1 вне зависимости от уровня экспрессии отмечали эффективность терапии в отношении ОВ и ВБП. Результаты обобщены на рис. 9 и рис. 10. Стабильное улучшение ОВ и ВБП было продемонстрировано во всех заранее определенных подгруппах, за исключением пациентов с метастазами в печени, у которых не наблюдали улучшения ОВ на фоне применения комбинации препарата Тецентрик, наб-паклитаксела и карбоплатина по сравнению с комбинацией наб-паклитаксела и карбоплатина (ОР 1.04, 95% ДИ: 0.63; 1.72).

В группе наб-паклитаксела и карбоплатина примерно 66% пациентов получали противоопухолевую терапию после прогрессирования заболевания, а в группе комбинации препарата Тецентрик, наб-паклитаксела и карбоплатина – 39%. К ним относятся примерно 59% пациентов из группы, получавшей наб-паклитаксел и карбоплатин, получавшие какую-либо противоопухолевую иммунотерапию после прогрессирования заболевания, включая Тецентрик в качестве терапии с переходом в другую группу (41% пациентов), по сравнению с 7.3% пациентов из группы, получавшей комбинацию препарата Тецентрик, наб-паклитаксела и карбоплатина.

Таблица 13. Резюме по результатам оценки эффективности в популяции первичного анализа по данным исследования IMpower130

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Тецентрик + наб-паклитаксел + карбоплатин	наб-паклитаксел + карбоплатин
<i>Комбинированные первичные конечные точки</i>		
ОВ	n = 451	n = 228
Количество случаев смерти (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	18.6	13.9
95% ДИ	(16.0; 21.2)	(12.0; 18.7)
Стратифицированное ОР‡ (95% ДИ)	0.79 (0.64; 0.98)	
Значение p	0.033	
ОВ через 12 месяцев (%)	63	56
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 451	n = 228
Количество явлений (%)	347 (76.9)	198 (86.8)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	7.0	5.5
95% ДИ	(6.2; 7.3)	(4.4; 5.9)
Стратифицированное ОР‡ (95% ДИ)	0.64 (0.54; 0.77)	
Значение p	<0.0001	
ВБП через 12 месяцев (%)	29	14
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 447	n = 226
Число пациентов с подтвержденным ответом на терапию (%)	220 (49.2%)	72 (31.9%)

95% ДИ	(44.5; 54.0)	(25.8; 38.4)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	11 (2.5%)	3 (1.3%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	209 (46.8%)	69 (30.5%)
Подтвержденная ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 220	n = 72
Медиана в месяцах	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

Рис. 7. График Каплана-Мейера для ОВ (IMpower130)

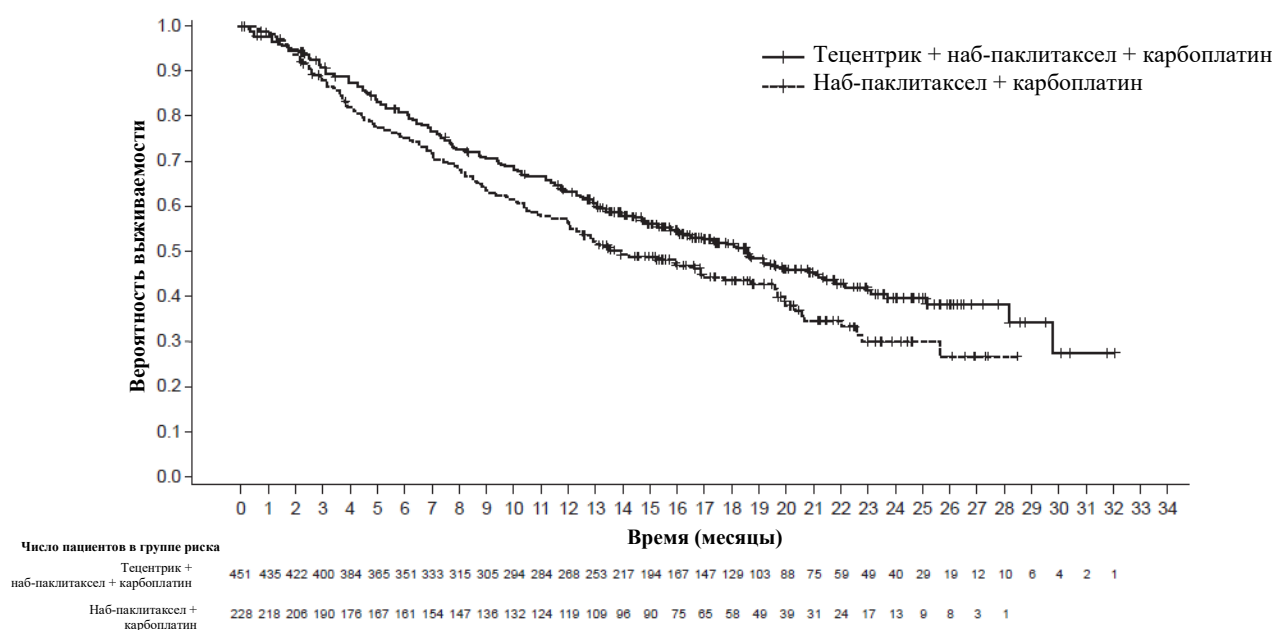


Рис. 8. Форест-диаграмма ОВ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (IMpower130)

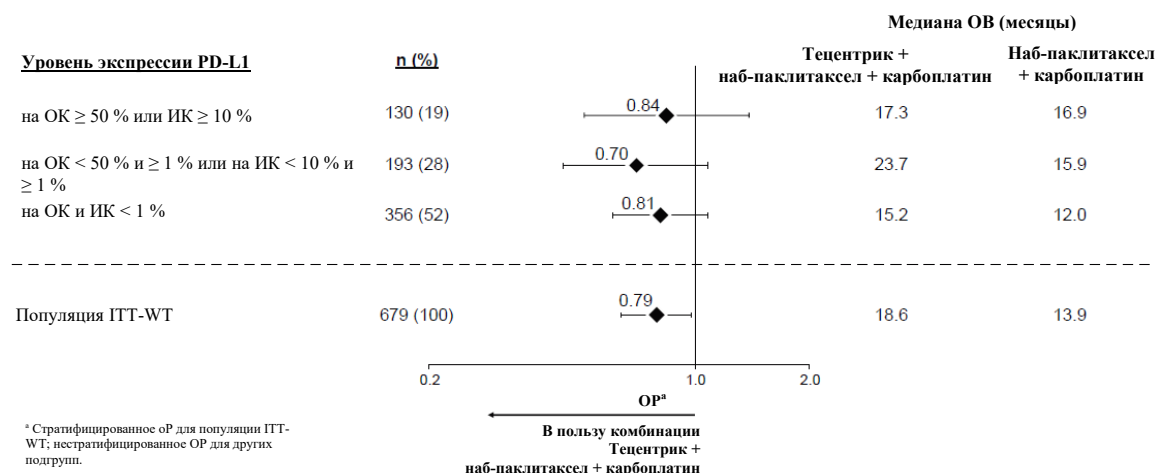


Рис. 9. График Каплана-Мейера для ВБП (IMpower130)

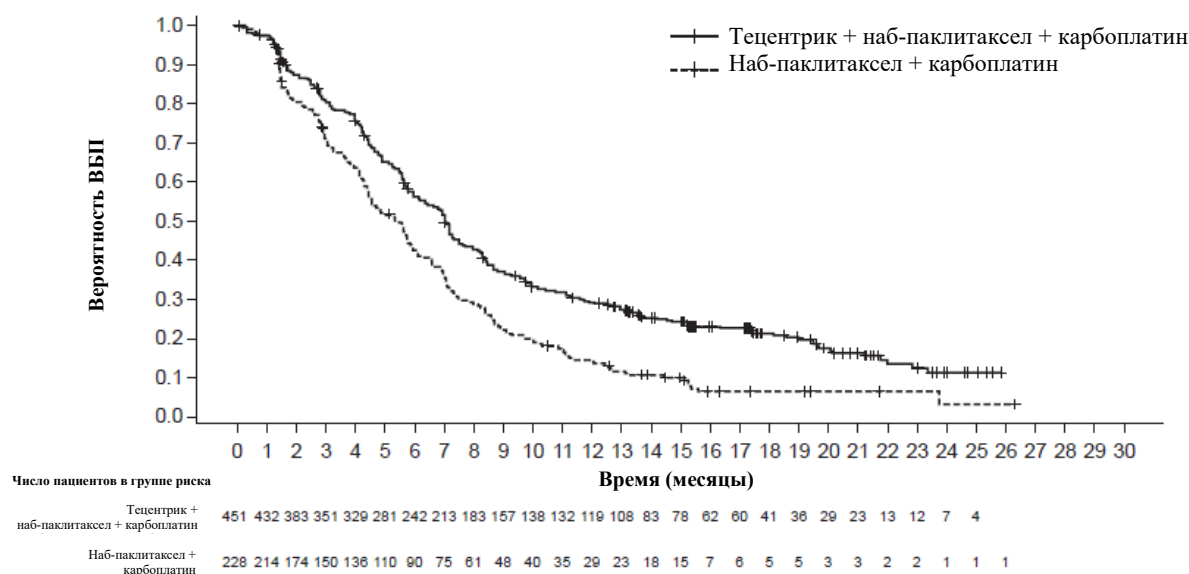
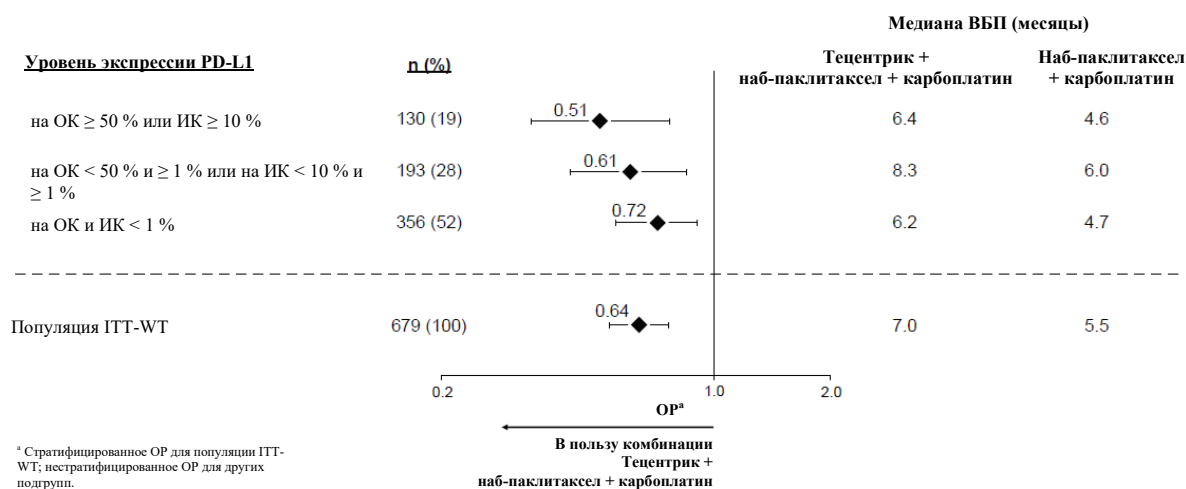


Рис. 10. Форест-диаграмма для ВБП в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (IMpower130)



В исследовании также оценивали физическую функцию и симптомы, связанные с лечением, о которых сообщали пациенты, с применением EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-LC13. В среднем, пациенты, получавшие препарат Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселем и карбоплатином, сообщали о высоком уровне функционирования и отсутствии клинически значимого ухудшения симптомов, связанных с терапией. Не было различий в отношении задержки симптомов, связанных с легкими (одышка, кашель и боль в груди), однако пациенты, получавшие комбинацию препарата Тецентрик, наб-паклитаксела и карбоплатина, сообщали о менее выраженном ухудшении этих симптомов с течением времени.

Терапия первой линии метастатического неплоскоклеточного и плоскоклеточного НМРЛ - IMpower110

Открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы, GO29431 (IMpower110), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик у ранее не получавших химиотерапию пациентов с метастатическим НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК (окрашивание экспрессии PD-L1 присутствует на $\geq 1\%$ ОК) или $\geq 1\%$ на ИК (окрашивание экспрессии PD-L1 на ИК охватывает $\geq 1\%$ площади опухоли) с использованием VENTANA PD-L1 (SP142).

В общей сложности 572 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Тецентрик (группа А), или химиотерапии (группа В). Тецентрик вводили в фиксированной дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя или до развития признаков неприемлемой токсичности. Режимы химиотерапии описаны в таблице 14. Рандомизация была стратифицированной по полу, оценке общесоматического статуса по шкале ECOG, гистологическому типу опухоли и уровню опухолевой экспрессии PD-L1 на ОК и ИК.

Таблица 14. Режимы химиотерапии с в/в введением в исследовании IMpower110

Режим терапии	Индукционная терапия (4 или 6 21-дневных циклов)	Поддерживающая терапия (21-дневные циклы)
В (неплоскоклеточный рак)	Цисплатин (75 мг/м ²) ^a + пеметрексед (500 мг/м ²) ^a ИЛИ карбоплатин (AUC 6) ^a + пеметрексед (500 мг/м ²) ^a	Пеметрексед (500 мг/м ²) ^{b,d}
В (плоскоклеточный рак)	Цисплатин (75 мг/м ²) ^a + гемцитабин (1250 мг/м ²) ^{a,c} ИЛИ карбоплатин (AUC 5) ^a + гемцитабин (1000 мг/м ²) ^{a,c}	НПТ ^d

a Терапию цисплатином, карбоплатином, пеметрекседом и гемцитабином продолжают до завершения 4 или 6 циклов, до момента прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности

b В режиме поддерживающей терапии пеметрексед вводят один раз в 21 день до момента прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности.

b Гемцитабин вводят в дни 1 и 8 каждого цикла

d Переход из контрольной группы (химиотерапия на основе препаратов платины) в группу препарата Тецентрик (группу А) не допускался.

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации, пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в первые 48 недель после дня 1 цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК или $\geq 1\%$ на ИК, которые не имели геномных опухолевых aberrаций EGFR или ALK (n = 554), были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 64.5 года (диапазон от 30 до 87 лет), а 70% пациентов были мужского пола. Большинство пациентов относились к европеоидной (84%) и монголоидной (14%) расе. Большинство пациентов курили в настоящее время или курили в прошлом (87%), исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG у пациентов была равна 0 (36%) или 1 (64%). В общей сложности у 69% пациентов был плоскоклеточный рак, а у 31% пациентов был плоскоклеточный рак. Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК), которые не имели геномных опухолевых aberrаций EGFR или ALK (n = 205), были в

целом репрезентативными для более широкой исследуемой популяции и были сбалансированы между группами терапии.

Первичной конечной точкой была ОВ. На момент проведения промежуточного анализа ОВ у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, кроме пациентов с геномными опухолевыми абберациями EGFR или ALK (n = 205), в группе препарата Тецентрик (группа А) улучшение ОВ было более выраженным, чем в группе химиотерапии (группа В). Различия были статистически значимыми. Медиана продолжительности периода последующего наблюдения для оценки выживаемости у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 составляла 15.7 месяца. Основные результаты обобщены в таблице 15. Графики Каплана-Мейера для ОВ и ВБП у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 представлены на рис. 11 и рис. 12.

Таблица 15. Резюме по результатам оценки эффективности в популяции пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК согласно результатам исследования с использованием VENTANA PD-L1 [SP142]) в исследовании IMpower110

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Группа А (Тецентрик)	Группа В (химиотерапия)
<i>Первичная конечная точка</i>		
Анализ ОВ	N = 107	N = 98
Количество случаев смерти (%)	44 (41.1%)	57 (58.2%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	20.2	13.1
95% ДИ	(16.5; НПО)	(7.4; 16.5)
Стратифицированное ОР $\ddagger$ (95% ДИ)	0.59 (0.40; 0.89)	
Значение р $\ddagger$	0.0106	
ОВ через 12 месяцев (%)	64.9	50.6
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 107	N = 98
Количество явлений (%)	67 (62.6%)	79 (80.6%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	8.1	5.0
95 % ДИ	(6.8; 11.0)	(4.2; 5.7)
Стратифицированное ОР $\ddagger$ (95% ДИ)	0.63 (0.45; 0.88)	
ВБП через 12 месяцев (%)	36.9	21.6
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 107	n = 98
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	41 (38.3%)	28 (28.6%)
95 % ДИ	(29.1; 48.2)	(19.9; 38.6)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	40 (37.4%)	27 (27.6%)
ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 41	n = 28
Медиана в месяцах	НПО	6.7

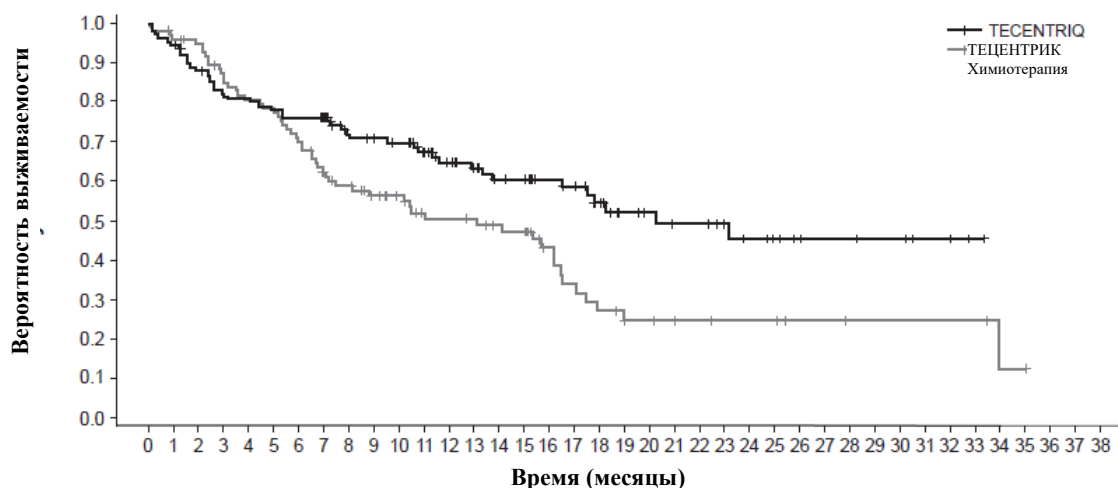
95% ДИ

(11.8; НПО)

(5.5; 17.3)

‡ Стратификация по полу и оценке общесоматического статуса по шкале ECOG (оценка 0 по сравнению с оценкой 1).

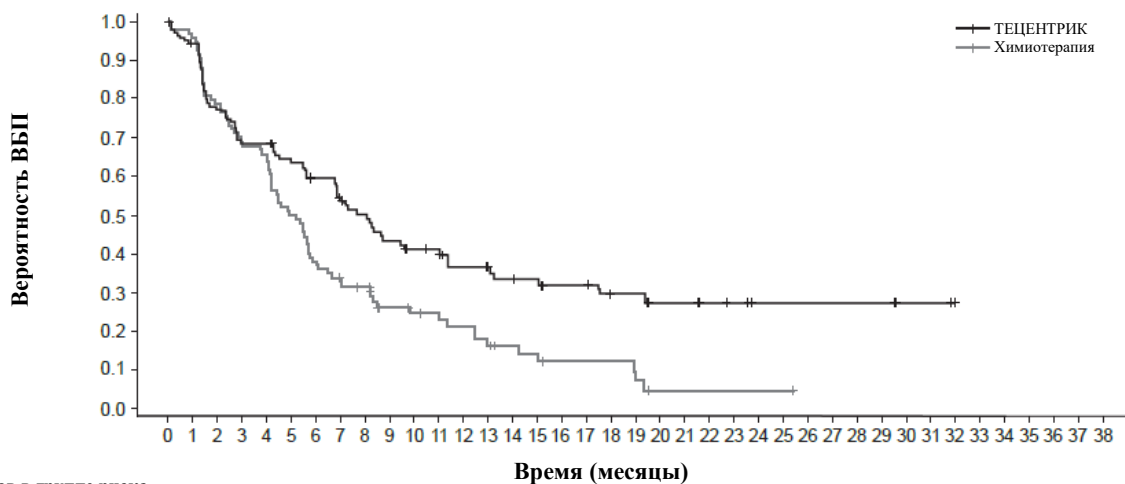
Рис. 11. График Каплана-Мейера для ОВ у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК)



Число пациентов в группе риска

ТЕЦЕНТРИК	107	94	85	80	66	61	48	40	34	25	18	16	11	7	6	5	2
Химиотерапия	98	89	75	65	50	40	33	28	19	12	9	7	6	4	3	3	1

Рис. 12. График Каплана-Мейера для ВБП у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ на ОК или $\geq 10\%$ на ИК)



Число пациентов в группе риска

ТЕЦЕНТРИК	107	82	72	60	45	31	25	21	16	13	10	8	4	4	4	2
Химиотерапия	98	74	62	36	26	16	13	8	5	5	1	1	1			

Фактическое увеличение ОВ в группе препарата Тецентрик в сравнении с группой химиотерапии стабильно наблюдалось во всех подгруппах у пациентов с высокой экспрессией PD-L1, включая как пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (ОР: 0.62 [95% ДИ: 0.40, 0.96], медиана ОВ 20.2 и 10.5 месяцев), так и у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (ОР: 0.56 [95% ДИ: 0.23, 1.37]), медиана ОВ НПО и 15.3 месяца). Данные по пациентам в возрасте ≥ 75 лет и

по пациентам, которые никогда не курили, слишком ограничены, чтобы можно было сделать выводы по этим подгруппам.

Дополнительные заранее определенные анализы были проведены для оценки эффективности при определении статуса экспрессии PD-L1 при помощи VENTANA PD-L1 (SP263) и набора PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM у всех рандомизированных пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ОК или $\geq 1\%$ на ИК по данным исследования с использованием реагента VENTANA PD-L1 (SP142), у которых отсутствовали геномные опухолевые aberrации EGFR или ALK ($n = 554$). У пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ на ОК), согласно результатам исследования с использованием VENTANA PD-L1 (SP263), на фоне применения атезолизумаба наблюдали более высокие показатели ОБ, чем на фоне применения химиотерапии ($n = 293$; ОР: 0.71 [95% ДИ: 0.50; 1.00], медиана ОБ: 19.5 по сравнению с 16.1 месяцами) и у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (показатель пропорции опухоли (TPS) $\geq 50\%$) согласно результатам исследования с применением набора PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM ($n = 260$; ОР: 0.60 [95% ДИ: 0.42; 0.86], медиана ОБ: 20.2 по сравнению с 11.0 месяцами).

В исследовании была проведена оценка физического функционирования, сообщаемого пациентами, общего состояния здоровья/качества жизни, связанного со здоровьем, и симптомов, связанных с легкими, с использованием опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 и SILC во время промежуточного анализа ОБ. Пациенты, рандомизированные для получения препарата Тецентрик (группа А), в среднем, сообщали об устойчивом умеренном улучшении физического функционирования и об отсутствии ухудшения симптомов, связанных с раком легких (одышки, кашля и болей в грудной клетке) в сравнении с пациентами, рандомизированными для получения химиотерапии (группа В). Время до ухудшения симптомов со стороны легких при оценке по опросникам SILC и EORTC QLQ-LC13 было сопоставимым в обеих группах терапии. Это указывает на то, что низкий уровень опухолевой нагрузки у пациентов сохранялся в течение сопоставимых промежутков времени.

Терапия первой линии местно-распространенного неоперабельного или метастатического НМРЛ при невозможности проведения химиотерапии на основе препаратов платины - MO29872 (IPSOS)

Рандомизированное, открытое, контролируемое исследование III фазы MO29872 (IPSOS) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик по сравнению с монотерапией химиотерапевтическим препаратом (винорельбин или гемцитабин по решению исследователя) у пациентов, ранее не получавших лечения, с распространенным или рецидивирующим (заболевание стадии IIIB, не подлежащее комплексной терапии) или метастатическим (заболевание стадии IV) НМРЛ при невозможности проведения любой химиотерапии на основе препаратов платины в связи с неудовлетворительным общесоматическим статусом по шкале ECOG (2 или 3), или пациентов с общесоматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 в связи с пожилым возрастом (≥ 70 лет), или комбинацией существенных сопутствующих заболеваний или других противопоказаний к терапии препаратами платины. Разрешалось включение пациентов, получающих лечение по поводу бессимптомных метастазов в ЦНС. Пациентов включали независимо от уровня опухолевой экспрессии PD-L1.

В общей сложности 453 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения препарата Тецентрик (группа А) или химиотерапевтического препарата (группа В). Препарат Тецентрик вводили в фиксированной дозе 1200 мг путем в/в инфузии каждые 3 недели до прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST версии 1.1 или до развития признаков неприемлемой токсичности. Пациенты, у которых отмечалась клиническая польза, могли продолжать лечение препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания до утраты клинической пользы согласно оценке исследователя. Режимы химиотерапии описаны

в таблице 16. Рандомизация была стратифицированной по гистологическому типу опухоли и уровню опухолевой экспрессии PD-L1 и наличию метастазов в головной мозг.

Таблица 16. Режимы терапии в исследовании MO29872

Режим терапии	
А	Препарат Тецентрик, 1200 мг, в/в инфузия в день 1 каждого 21-дневного цикла
В	Винорельбин: в/в инфузия в дозе 25–30 мг/м ² в дни 1 и 8 каждого 21-дневного цикла или в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла или Винорельбин: прием внутрь в дозе 60–80 мг/м ² в дни 1 и 8 каждого 21-дневного цикла или в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла или Гемцитабин: в/в инфузия в дозе 1000–1250 мг/м ² в дни 1 и 8 каждого 21-дневного цикла или в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла

Были исключены пациенты младше 70 лет с общесоматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1, пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС, пациенты, которым вводились живые ослабленные вакцины в течение 4 недель до рандомизации, системные иммуностимуляторы или системные иммунодепрессанты в течение 4 недель до рандомизации. Пациентов с мутациями EGFR или перестройками ALK также исключали из исследования.

Группы лечения были в целом хорошо сбалансированы в отношении демографических и исходных характеристик. Исследуемая популяция преимущественно состояла из пациентов европеоидной расы (65.8%) мужского пола (72.4%). Медиана возраста составила 75 лет, 72.8% пациентов были в возрасте 70 лет или старше. Доля пациентов с общесоматическим статусом по шкале ECOG 0, 1, 2 и 3 составила 1.5%, 15.0%, 75.9% и 7.5% соответственно. Доля пациентов в возрасте ≥70 лет с общесоматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 составила 16.6% пациентов в ИТТ-популяции.

Первичной конечной точкой исследования была ОВ. На момент финального анализа по ОВ медиана периода последующего наблюдения составила 41.0 месяцев. Препарат Тецентрик показал статистически значимое улучшение ОВ по сравнению с химиотерапевтическим препаратом (стратифицированное ОР: 0.78 [95% ДИ: 0.63, 0.97; $p = 0.028$]), медиана ОВ: 10.3 месяцев по сравнению с 9.2 месяцев) (см. таблицу 17 и рис. 13). Показатель ОВ на момент 24 месяцев увеличился вдвое для препарата Тецентрик (24.3% по сравнению с 12.4%).

Таблица 17. Резюме результатов по эффективности в исследовании MO29872

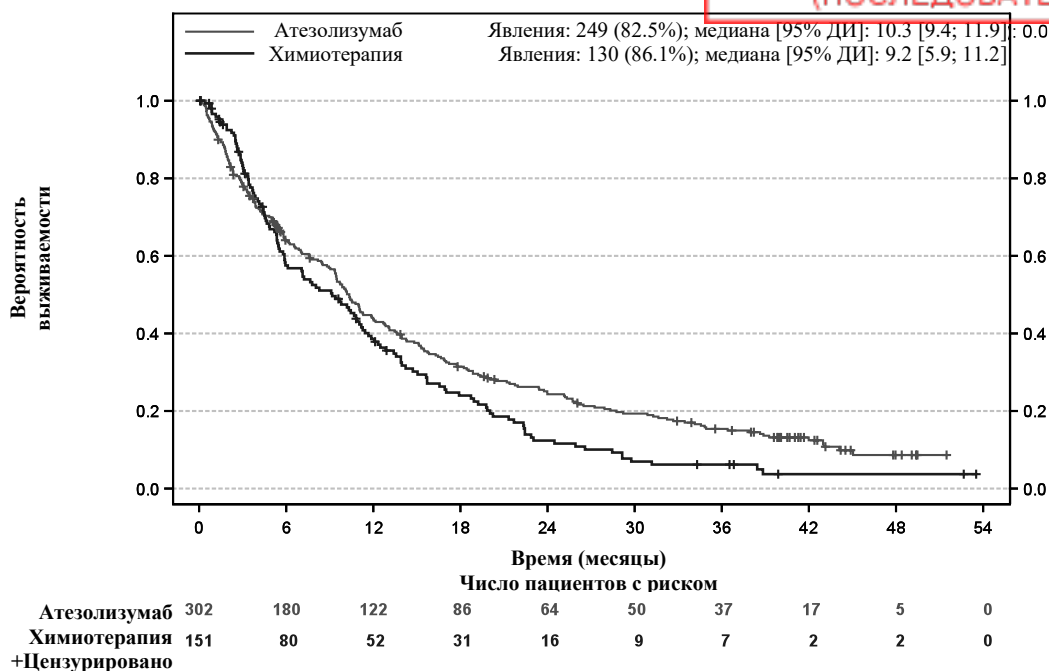
Конечная точка по эффективности	Тецентрик (N=302)	Химиотерапия (N=151)
Первичная конечная точка по эффективности		
ОВ		
Количество явлений (%)	249 (82.5%)	130 (86.1%)
Медиана времени до явления (месяцы)	10.3	9.2
95% ДИ	9.4, 11.9	5.9, 11.2
Стратифицированное ОР (95% ДИ) [†]		0.78 (0.63, 0.97)
Значение p (стратифицированное лог-ранковое значение))		$p = 0.028$
6-месячная ОВ (%; [95% ДИ])	64.0 (58.6, 69.5)	57.5 (49.4, 65.7)

12-месячная ОВ	43.7 (37.9, 49.4)	38.6 (30.5, 46.7)
18-месячная ОВ	31.4 (26.0, 36.8)	24.0 (16.8, 31.2)
24-месячная ОВ	24.3 (19.3, 29.4)	12.4 (6.7, 18.0)
Вторичные конечные точки		
<i>ВБП по оценке исследователя (RECIST версия 1.1)</i>		
Количество явлений (%)	276 (91.4%)	138 (91.4%)
Медиана длительности ВБП (месяцы)	4.2	4.0
95% ДИ	3.7, 5.5	2.9, 5.4
Стратифицированное ОР (95% ДИ) [‡]	0.87 (0.70, 1.07)	
<i>ЧОО (RECIST версия 1.1)</i>		
Количество подтвержденных ответов (%)	51 (16.9%)	12 (7.9%)
Различия в ЧОО (95% CI)	8.9% (2.4, 15.5)	
Количество ПО (%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
Количество ЧО (%)	47 (15.6%)	12 (7.9%)
<i>ДО (RECIST версия 1.1)</i>		
Количество (%) ответов	40 (78.4%)	12 (100.0%)
Медиана (месяцы)	14.0	7.8
95% ДИ	8.1, 20.3	4.8, 9.7

[‡] Установленное ОР и 95% ДИ получены на основании модели Кокса с группой лечения в качестве ковариаты. Для стратифицированного анализа были добавлены следующие факторы стратификации: гистологический подтип, ИГХ статус PD-L1, метастазы в головной мозг (да/нет)

Ретроспективный поисковый анализ по 30 и 36-месячной ОВ показал численно более высокий показатель ОВ для группы препарата Тецентрик по сравнению с группой химиотерапии в ИТТ-популяции, что соответствует тенденции, которая отмечалась в других временных точках. Доля пациентов, которые были живы на момент 30 месяцев, составила 19.3% (95% ДИ: 14.6, 24.0) в группе препарата Тецентрик и 7.0% (95% ДИ: 2.6, 11.3) в группе химиотерапии. Доля пациентов, которые были живы на момент 36 месяцев, составила 15.4% (95% ДИ: 11.1, 19.7) в группе препарата Тецентрик и 6.2% (95% ДИ: 2.1, 10.3) в группе химиотерапии.

Рис.13. График Каплана-Мейера для ОВ в исследовании MO29872



Первая линия терапии распространенного МРЛ - IMpower133

Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование I/II фазы GO30081 (IMpower133) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик в комбинации с карбоплатином и этопозидом у ранее не получавших химиотерапию пациентов с распространенным МРЛ. В общей сложности 403 пациента были рандомизированы (1:1) для получения одного из режимов терапии, описанных в таблице 18. Рандомизация была стратифицирована по полу, оценке общесоматического статуса по шкале ECOG и наличию метастазов в головном мозге.

Были исключены пациенты с активными или нелеченными метастазами в ЦНС, аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациентам, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель до рандомизации, пациентам, которым вводили системные иммунодепрессанты в течение 1 недели до рандомизации. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в первые 48 недель после дня 1 цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем. У пациентов, получавших лечение после прогрессирования заболевания, оценку опухоли проводили каждые 6 недель до прекращения терапии.

Таблица 18. Режимы терапии с в/в введением в исследовании IMpower133

Режим терапии	Индукционная терапия (четыре 21-дневных цикла)	Поддерживающая терапия (21-дневные циклы)
A	Тецентрик (1200 мг) ^a + карбоплатин (AUC 5) ^b + этопозид (100 мг/м ²) ^{b,c}	Тецентрик (1200 мг) ^a
B	плацебо + карбоплатин (AUC 5) ^b + этопозид (100 мг/м ²) ^{b,c}	плацебо

a Терапию препаратом Тецентрик продолжают до момента утраты клинической эффективности по оценке исследователя.

b Терапию карбоплатином и этопозидом продолжали до завершения 4 циклов, до момента прогрессирования заболевания или до развития признаков непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше.

c Этопозид вводили в дни 1, 2 и 3 каждого цикла.

Демографические и исходные характеристики заболевания в популяции для первичного анализа были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составляла 64 года (диапазон от 26 до 90 лет). Большинство пациентов были мужского пола (65%), представителями европеоидной расы (80%), и у 9% пациентов были метастазы в головном мозге. Большинство пациентов курили в настоящее время или курили в прошлом (97%). Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (35% пациентов) или 1 (65% пациентов).

На момент первичного анализа медиана продолжительности периода наблюдения для оценки выживаемости для пациентов составляла 13.9 месяца. Основные результаты обобщены в таблице 19. Графики Каплана-Мейера для ОВ и ВБП представлены на рис. 14 и рис. 15.

Таблица 19. Резюме по результатам оценки эффективности в исследовании IMpower133

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Группа А (Тецентрик + карбоплатин + этопозид)	Группа В (Плацебо + карбоплатин + этопозид)
<i>Комбинированные первичные конечные точки</i>		
Анализ ОВ	N = 201	N = 202
Количество случаев смерти (%)	104 (51.7%)	134 (66.3%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	12.3	10.3
95% ДИ	(10.8; 15.9)	(9.3; 11.3)
Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.70 (0.54; 0.91)	
Значение p	0.0069	
ОВ через 12 месяцев (%)	51.7	38.2
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 201	N = 202
Количество явлений (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	5.2	4.3
95% ДИ	(4.4; 5.6)	(4.2; 4.5)
Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.77 (0.62; 0.96)	
Значение p	0.0170	
ВБП через 6 месяцев (%)	30.9	22.4
ВБП через 12 месяцев (%)	12.6	5.4
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 201	N = 202
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	121 (60.2 %)	130 (64.4%)
95% ДИ	(53.1; 67.0)	(57.3; 71.0)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)

Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	n = 121	n = 130
Медиана в месяцах	4.2	3.9
95% ДИ	(4.1; 4.5)	(3.1; 4.2)

‡ Стратификация по полу и оценке общесоматического статуса по шкале ECOG

Рис. 14. График Каплана-Мейера для ОВ (IMpower133)

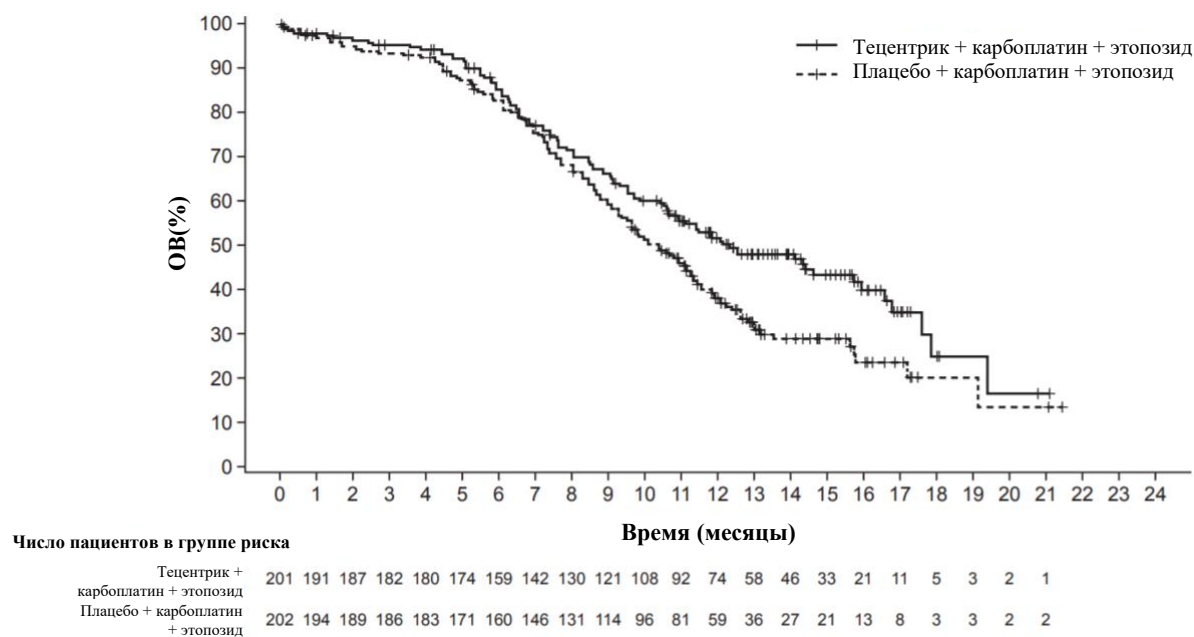
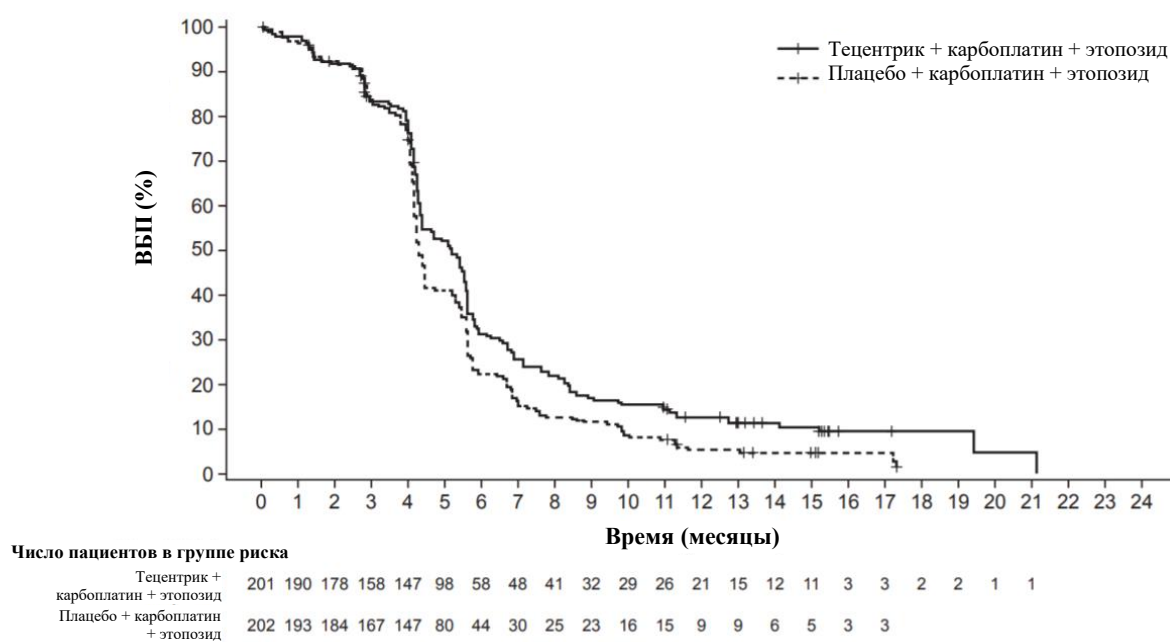


Рис. 15. График Каплана-Мейера для ВБП (IMpower133)



Это исследование также включало поисковый анализ изменений среднего балла по сравнению с исходным уровнем симптомов, сообщаемых пациентами, физического функционирования и качества жизни, связанного со здоровьем (измеряли при помощи опросников EORTC QLC-S30 и QLC-LC13). В среднем, пациенты, получавшие препарат Тецентрик в комбинации с карбоплатином и этопозидом, сообщали о раннем и заметном улучшении симптомов, связанных с раком легких (например, кашля, боли в груди, одышки) и физическим функционированием. Изменения, связанные с лечением симптомов (например, диарея, тошнота и рвота, язвы во рту, периферическая нейропатия) были сопоставимы между группами при визитах во время индукционной терапии и на большинстве визитов в течение недели 54. В целом, у пациентов, получавших комбинацию препарата Тецентрик, карбоплатина и этопозид, наблюдали более выраженное и стойкое улучшение качества жизни (увеличение на ≥ 10 баллов в большинстве визитов до 48 недели), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, карбоплатин и этопозид, которые сообщали о номинальных улучшениях (увеличение на < 10 баллов) на большинстве визитов во время исследуемой терапии.

Вторая линия НМРЛ - ОАК

Открытое, многоцентровое, международное, рандомизированное исследование III фазы, GO28915 (ОАК), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик по сравнению с доцетакселом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, у которых наблюдали прогрессирование заболевания во время или после терапии на основе препарата платины. В исследование было включено в общей сложности 1225 пациентов. При этом популяция для первичного анализа состояла из первых 850 рандомизированных пациентов. Подходящие пациенты были стратифицированы по статусу экспрессии PD-L1 на ИК по количеству предыдущих режимов химиотерапии и по гистологическому типу опухоли. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группы, получавшие Тецентрик или доцетаксел. Из этого исследования были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе; активными или кортикостероид-зависимыми метастазами в головном мозге; пациентами, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до включения в исследование, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до включения в исследование. Оценки опухоли проводили каждые 6 недель в первые 36 недель и каждые 9 недель в дальнейшем. Образцы опухолей оценивали проспективно на экспрессию PD-L1 на ОК и ИК, результаты использовали для определения подгрупп по уровню экспрессии PD-L1 в рамках описанных ниже анализов.

Демографические и исходные характеристики заболевания в популяции для первичного анализа были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 64 года (диапазон от 33 до 85 лет), а 61% пациентов были мужского пола. Большинство пациентов являлись представителями европеоидной расы (70%). Приблизительно у трех четвертей пациентов был неплоскоклеточный гистологический тип опухоли (74%), у 10% пациентов была обнаружена мутация EGFR, у 0.2% пациентов – перестройки ALK, у 10% пациентов исходно определялись метастазы в ЦНС, и большинство пациентов курили в настоящее время или относились к бывшим курильщикам (82%). Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (37% пациентов) или 1 (63% пациентов). Семьдесят пять процентов пациентов ранее получили только один режим терапии на основе препаратов платины.

Тецентрик вводили в фиксированной дозе 1200 мг путем в/в инфузий каждые 3 недели. Снижение дозы не допускалось. Пациенты получали терапию до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя. Доцетаксел вводили в дозировке 75 мг/м² путем в/в инфузий в день 1 каждого 21-дневного цикла до прогрессирования заболевания. Для

всех получивших терапию пациентов медиана продолжительности терапии составила 2.1 месяца в группе доцетаксела и 3.4 месяца в группе препарата Тецентрик.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности являлась ОВ. Ключевые результаты этого исследования при медиане продолжительности периода наблюдения для оценки выживаемости 21 месяц представлены в сводном виде в таблице 20. Графики Каплана-Мейера для ОВ в популяции ИТТ представлены на рис. 16. На рис. 17 приведены результаты оценки ОВ в популяции ИТТ и в подгруппах, выделенных на основании уровня экспрессии PD-L1, демонстрирующие преимущество препарата Тецентрик в отношении ОВ во всех подгруппах, включая подгруппы с уровнем экспрессии PD-L1 <1% на ОК и ИК.

Таблица 20. Резюме по результатам оценки эффективности в популяции для первичного анализа (ОАК)

Конечные точки для оценки эффективности	Тецентрик	Доцетаксел
<i>Первичная конечная точка оценки эффективности</i>		
ОВ		
Все пациенты*	N = 425	N = 425
Количество случаев смерти (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	13.8	9.6
95% ДИ	(11.8; 15.7)	(8.6; 11.2)
Стратифицированное [†] ОР (95 % ДИ)	0.73 (0.62; 0.87)	
Значение р**	0.0003	
ОВ через 12 месяцев (%)	218 (55 %)	151 (41 %)
ОВ через 18 месяцев (%)	157 (40 %)	98 (27 %)
Экспрессия PD-L1 ≥1% на ОК или ИК	N = 241	N = 222
Количество случаев смерти (%)	151 (63%)	149 (67%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	15.7	10.3
95% ДИ	(12.6; 18.0)	(8.8; 12.0)
Стратифицированное ОР (95 % ДИ)	0.74 (0.58; 0.93)	
Значение р**	0.0102	
ОВ через 12 месяцев (%)	58%	43%
ОВ через 18 месяцев (%)	44 %	29%
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST v1.1)		
Все пациенты*	N = 425	N = 425
Количество явлений (%)	380 (89%)	375 (88%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	2.8	4.0
95% ДИ	(2.6; 3.0)	(3.3; 4.2)
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	0.95 (0.82; 1.10)	
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST v1.1)		

Все пациенты	N = 425	N = 425
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% ДИ	(10.5; 17.3)	(10.3, 17.0)
ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)		
Все пациенты	N = 58	N = 57
Медиана в месяцах	16.3	6.2
95% ДИ	(10.0; НПО)	(4.9; 7.6)

*Все пациенты относятся к популяции для первичного анализа, состоящей из первых 850 рандомизированных пациентов

‡ Стратифицировано по уровню экспрессии PD-L1 на ИК, по числу предшествующих режимов химиотерапии и по гистологическому типу опухоли.

** На основании стратифицированного логарифмического рангового критерия.

Рис. 16. График Каплана-Мейера для ОВ в популяции первичного анализа (популяция всех пациентов) (ОАК)

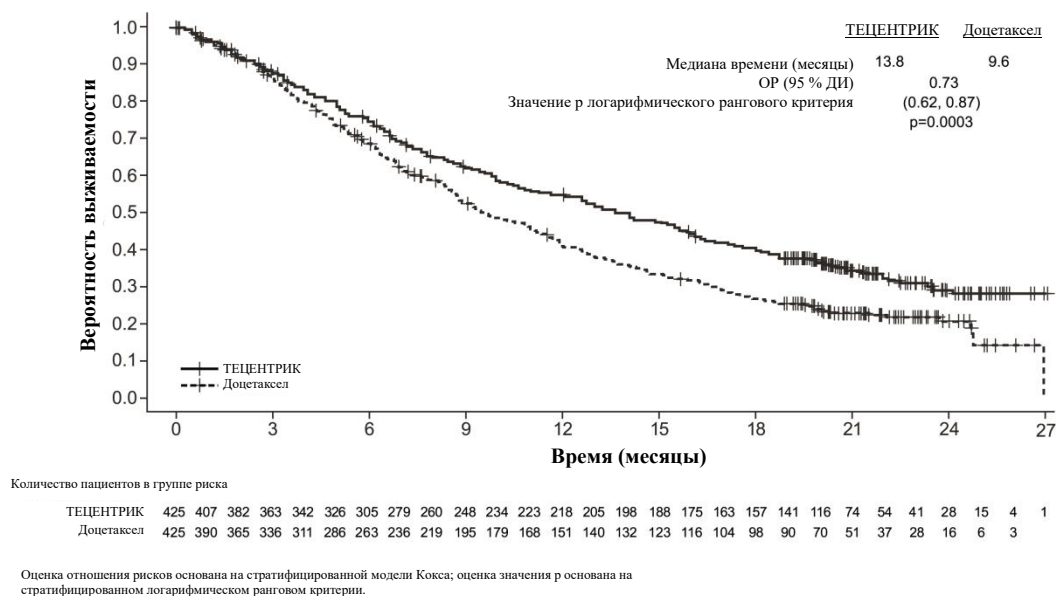
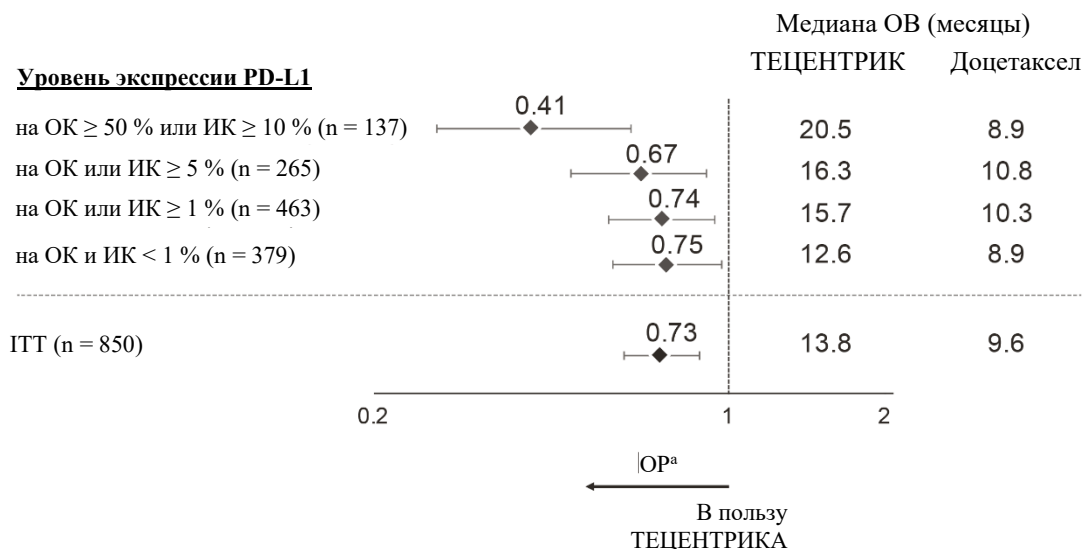


Рис. 17. Форест-диаграмма ОВ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в популяции первичного анализа (ОАК)



^a Стратифицированное ОР для популяции ИТТ и подгрупп ОК или ИК ≥ 1 %.
 Нестратифицированное ОР для остальных подгрупп

На фоне применения препарата Тецентрик наблюдали более высокие показатели ОВ, чем на фоне применения доцетаксела как у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (ОР: 0.73, 95% ДИ: 0.60; 0.89; медиана ОВ: 15.6 по сравнению с 11.2 месяца для препарата Тецентрик и доцетаксела, соответственно), так и у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (ОР: 0.73, 95% ДИ: 0.54; 0.98; медиана ОВ: 8.9 по сравнению с 7.7 месяца для препарата Тецентрик и доцетаксела, соответственно). В подгруппах пациентов было продемонстрировано фактическое повышение ОВ, в том числе у пациентов с исходно определявшимися метастазами в головном мозге (ОР: 0.54, 95% ДИ: 0.31, 0.94; медиана ОВ: 20.1 по сравнению с 11.9 месяца в группах препарата Тецентрик и доцетаксела, соответственно) и у пациентов, которые никогда не курили (ОР: 0.71, 95% ДИ: 0.47, 1.08; медиана ОВ: 16.3 по сравнению с 12.6 месяца в группах препарата Тецентрик и доцетаксела, соответственно). Однако у пациентов с мутациями EGFR не наблюдали улучшения ОВ при применении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом (ОР: 1.24, 95% ДИ: 0.71, 2.18; медиана ОВ: 10.5 по сравнению с 16.2 месяца для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно).

На фоне применения препарата Тецентрик по сравнению с доцетакселом отмечалось более длительное время до ухудшения сообщаемой пациентом боли в груди, измеряемой с использованием EORTC QLQ-LC13, чем на фоне применения доцетаксела (ОР: 0.71, 95% ДИ: 0.49, 1.05; медиана не достигнута ни в одной из групп). Показатели времени до ухудшения других симптомов рака легких (кашель, одышка и боль в руке/плече), измеряемых с использованием EORTC QLQ-LC13, в группах препарата Тецентрик и доцетаксела было сопоставимым. Среднее общее состояние здоровья и показатели функционирования (т.е. физическое, ролевое, социальное, эмоциональное и когнитивное), определенные согласно EORTC QLQ-C30 не выявили клинически значимого усугубления в динамике ни в одной из групп, что указывает на сохранение показателей HRQoL и сообщаемого пациентом функционирования у пациентов, продолжающих лечение.

POPLAR

Открытое, многоцентровое, международное, рандомизированное, контролируемое исследование II фазы, GO28753 (POPLAR), было проведено у пациентов с

местнораспространенным или метастатическим НМРЛ. Первичным показателем для оценки эффективности была ОВ. В общей сложности 287 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие либо препарат Тецентрик, либо доцетаксел. Рандомизация была стратифицирована по статусу в отношении экспрессии PD-L1 на ИК, по числу предшествующих режимов химиотерапии, а также по гистологическому типу опухоли. Согласно результатам обновленного анализа, включавшего в общей сложности 200 зарегистрированных случаев смерти, с медианой продолжительности последующего наблюдения для оценки выживаемости 22 месяца, медиана ОВ составила 12.6 месяца, у пациентов, получавших терапию препаратом Тецентрик, по сравнению с 9.7 месяца у пациентов, получавших терапию доцетакселом (ОР: 0.69, 95% ДИ: 0.52, 0.92). Показатели ЧОО составляли 15.3% по сравнению с 14.7%, а медиана ДО была равна 18.6 месяца по сравнению с 7.2 месяца для препарата Тецентрик по сравнению с доцетакселом соответственно.

ТНPMЖ

IMpassion130

Двойное слепое, с двумя группами, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы, WO29522 (IMpassion130), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности препарата Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим ТНPMЖ, которые ранее не получали терапию по поводу метастатического заболевания. В общей сложности 902 пациента были включены в исследование и стратифицированы по наличию метастазов в печени, предшествующей терапии таксанами и по статусу экспрессии PD-L1 на ИК (окрашивание экспрессии PD-L1 на ИК охватывает <1% площади опухоли по сравнению с охватом $\geq 1\%$ площади опухоли). Пациенты были рандомизированы для получения препарата Тецентрик (840 мг) или плацебо путем в/в инфузий в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла, плюс наб-паклитаксел (100 мг/м²) путем в/в инфузий в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Пациенты получали терапию до рентгенографического прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST версии 1.1 или до развития признаков неприемлемой токсичности. Терапия препаратом Тецентрик могла быть продолжена после прекращения применения наб-паклитаксела, связанного с развитием признаков неприемлемой токсичности.

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 4 недель до рандомизации, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации; пациенты, не подвергавшиеся терапии или кортикостероид-зависимыми метастазами в головном мозге. Оценки опухоли проводили каждые 8 недель (± 1 неделя) в первые 12 месяцев после дня 1 цикла 1 и каждые 12 недель (± 1 неделя) в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Большинство пациентов были женщинами (99.6%). Шестьдесят семь процентов пациентов являлись представителями европеоидной расы (67.5%), 17.8% принадлежали к монголоидной расе, 6.5% принадлежали к негроидной расе или были афроамериканцами и, наконец, 4.4% относились к американским индейцам или коренным жителям Аляски. Медиана возраста составляла 55 лет (диапазон от 20 до 86 лет). Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (58.4% пациентов) или 1 (41.3% пациентов). В общей сложности у 41% включенных в исследование пациентов уровень экспрессии PD-L1 составлял $\geq 1\%$, у 27% были метастазы в печени и у 7% были метастазы в головной мозг исходно. Приблизительно половина пациентов получала таксан (51%) или антрациклин (54%) в условиях (нео)адьювантной терапии. Демографические данные пациентов и исходное опухолевое заболевание у пациентов с

уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ в целом были репрезентативными для более широкой исследуемой популяции.

Результаты определения ВБП, ОВ и ДО для пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ с медианой продолжительности периода наблюдения для оценки выживаемости равной 13 месяцам обобщены в таблице 21 и на рис. 18. Кроме того, в подгруппах было отмечено улучшение ВБП.

Финальный анализ ОВ был проведен у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ при медиане продолжительности последующего наблюдения 19.12 месяца. Результаты определения ОВ представлены в таблице 21 и на рис. 19.

Таблица 21. Резюме по результатам оценки эффективности у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ИК (IMpassion130)

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Тецентрик + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
<i>Комбинированные первичные конечные точки</i>		
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 185	N = 184
Количество явлений (%)	138 (74.6%)	157 (85.3%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	7.5	5.0
95 % ДИ	(6.7; 9.2)	(3.8; 5.6)
Стратифицированное ОР $\ddagger$ (95% ДИ)	0.62 (0.49; 0.78)	
Значение p ¹	<0.0001	
ВБП через 12 месяцев (%)	29.1	16.4
ОВ	N = 185	N = 184
Количество случаев смерти (%)	120 (64.9%)	139 (75.5%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	25.4	17.9
95 % ДИ	(19.6; 30.7)	(13.6; 20.3)
Стратифицированное ОР $\ddagger$ (95% ДИ)	0.67 (0.53; 0.86)	
Значение p ^{1,2}	0.0016	
<i>Вторичные конечные точки</i>		
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 185	N = 183
Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	109 (58.9%)	78 (42.6%)
95% ДИ	(51.5; 66.1)	(35.4; 50.1)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	19 (10.3%)	2 (1.1%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	90 (48.6%)	76 (41.5%)
Количество пациентов со стабильным заболеванием	38 (20.5%)	49 (26.8%)
ДО по оценке исследователя	N = 109	N = 78
Медиана в месяцах	8.5	5.5

95% ДИ

(7.3; 9.7)

(3.7; 7.1)

Нестратифицированное ОР (95% ДИ)

0.60 (0.43; 0.86)

На основании стратифицированного логарифмического рангового критерия

Для сравнений показателей ОВ между группами терапии у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ не проводили формальное тестирование согласно заранее установленной иерархии анализов.

‡ Стратификация по наличию метастазов в печени и предшествующей терапии таксаном

Рис. 18. График Каплана-Мейера для ВБП у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ИК (IMpassion130)

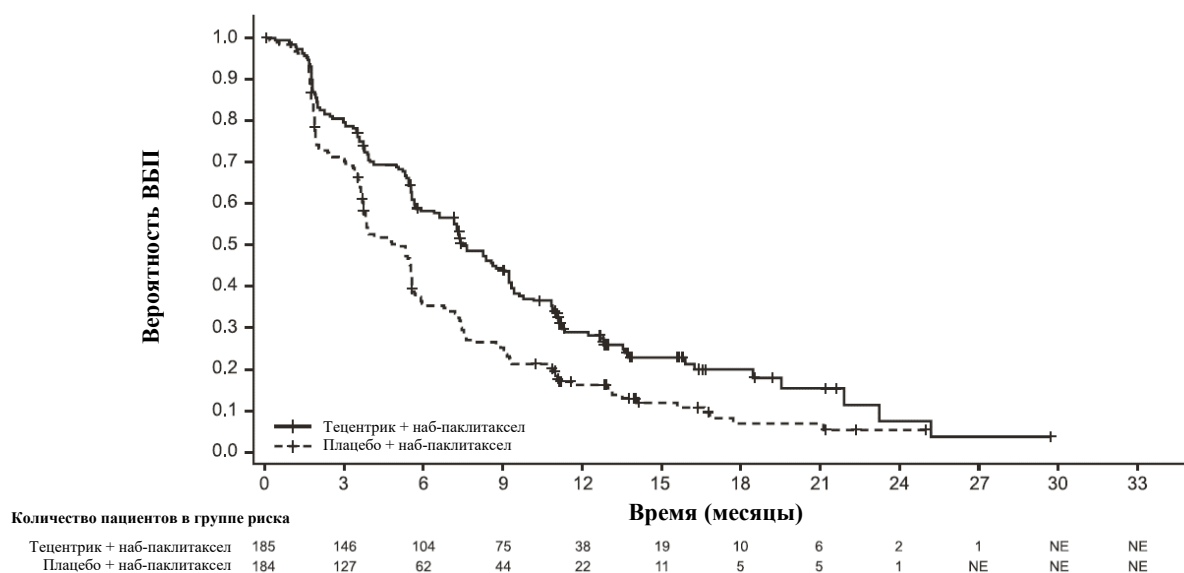
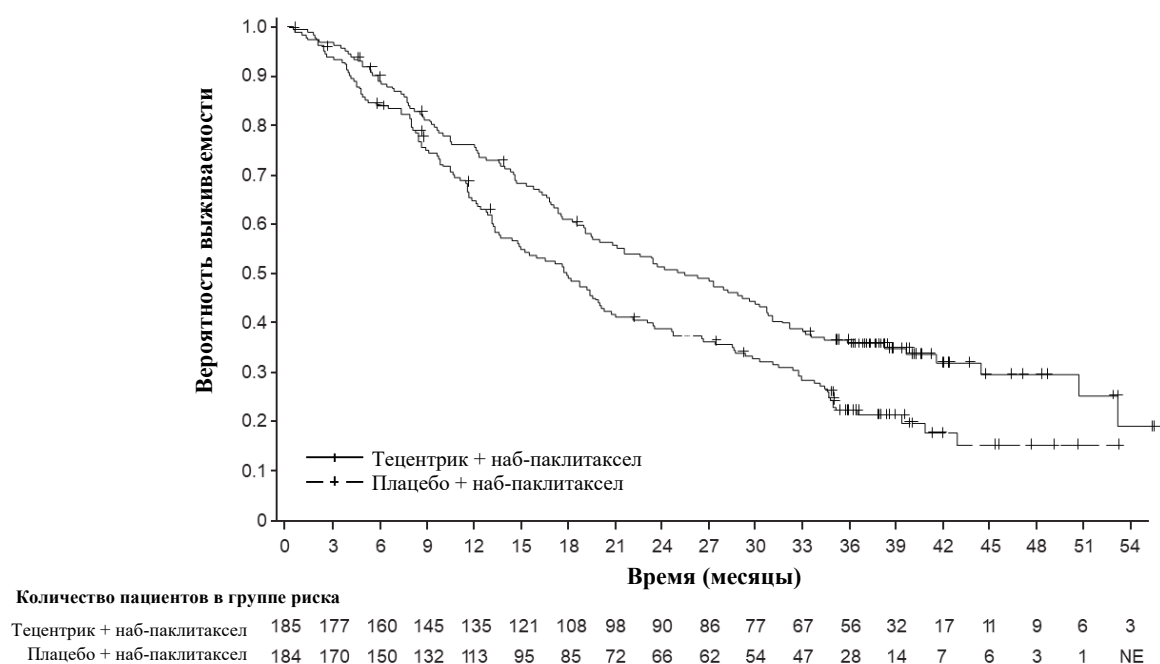


Рис. 19. График Каплана-Мейера для ОВ у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на ИК (IMpassion130)



Сообщаемые пациентами конечные точки, измеренные по шкале EORTC QLQ-C30, позволяют предположить, что пациенты во время лечения сохраняли свое общее состояние здоровья/качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), физическое функционирование и ролевую функцию. Различия во времени между двумя группами до ухудшения на ≥ 10 баллов для HRQoL (ОР: 0.94; 95% ДИ: 0.69; 1.28), физического функционирования (ОР: 1.02; 95% ДИ: 0.76; 1.37) или ролевой функции (ОР: 0.77; 95% ДИ: 0.57; 1.04) отмечены не были. Средние баллы на исходном уровне для HRQoL (67.5 в группах препарата Тецентрик и наб-паклитаксела по сравнению с 65.0 в группах плацебо и наб-паклитаксела), физическое функционирование (82.7 по сравнению с 79.4) и ролевая функция (73.6 по сравнению с 71.7) были сопоставимы между группами. Такое положение сохранялось в течение всего курса терапии. В обеих группах HRQoL, физическое функционирование и ролевая функция на протяжении лечения оставались стабильными, без каких-либо клинически значимых изменений (разница ≥ 10 -от исходного среднего балла).

ГЦК

IMbrave150

Рандомизированное, многоцентровое, международное, открытое исследование III фазы, YO40245 (IMbrave150), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Тецентрик в комбинации с бевацизумабом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим и/или неоперабельной ГЦК, которые ранее не получали системную терапию. В общей сложности 501 пациент был рандомизирован (2:1) в группы, получавшие либо препарат Тецентрик (1200 мг) и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели путем в/в инфузий, либо сорафениб 400 мг внутрь два раза в сутки. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону (Азия, исключая Японию, по сравнению с остальными странами мира), макрососудистой инвазии и/или внепеченочному распространению (наличие или отсутствие), исходному уровню альфа-фетопroteина (АФП) (< 400 нг/мл или ≥ 400 нг/мл) и исходной оценке общесоматического статуса по шкале ECOG (0 или 1). Пациенты в обеих группах получали терапию до момента утраты клинического эффекта по оценке исследователя или до развития признаков неприемлемой токсичности. Пациенты могли прекратить получать препарат Тецентрик или бевацизумаб (например, из-за нежелательных явлений) и продолжать монотерапию до момента утраты клинического эффекта или развития признаков неприемлемой токсичности, связанной с монотерапией.

В исследование были включены взрослые с классом А по классификации Чайлда-Пью, оценкой по шкале ECOG 0/1, которые ранее не получали системную терапию. Кровотечение (включая явления со смертельным исходом) является известной НР на бевацизумаб, а кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является частым и угрожающим жизни осложнением у пациентов с ГЦК. Поэтому пациенты должны были пройти обследование на наличие варикозного расширения вен в течение 6 месяцев до начала терапии и исключались из исследования, если у них было кровотечение из варикозно расширенных вен в течение 6 месяцев до начала терапии, нелеченый или не полностью вылеченный варикоз с кровотечением или высокий риск кровотечения. Пациентов также исключали, если у них был умеренный или тяжелый асцит; печеночная энцефалопатия в анамнезе; аутоиммунное заболевание в анамнезе; введение живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до рандомизации; введение системных иммуностимулирующих препаратов в течение 4 недель или системных иммунодепрессантов в течение 2 недель до рандомизации; пациенты с метастазами в головном мозге, которые не подвергались терапии или были кортикостероид-зависимыми. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в первые 54 недели после дня 1 цикла 1 и каждые 9 недель в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон от 26 до 88 лет), а 83% пациентов были мужчинами. Большинство пациентов

были представителями монголоидной расы (57%) и европеоидной расы (35%). Сорок процентов пациентов были из стран Азии (исключая Японию), тогда как 60% были из остальных стран мира. Приблизительно у 75% наблюдалась макрососудистая инвазия и/или внепеченочное распространение, а у 37% в исходном состоянии уровень АФП составлял ≥ 400 нг/мл. Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (62% пациентов) или 1 (38% пациентов). Основными факторами риска развития ГЦК были инфекция, вызванная вирусом гепатита В у 48% пациентов, инфекция, вызванная вирусом гепатита С у 22% пациентов и невирусное заболевание у 31% пациентов. В соответствии с критериями системы стадирования рака печени Барселонской клиники (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) ГЦК была отнесена к стадии С у 82% пациентов, к стадии В у 16% пациентов и к стадии А у 3% пациентов.

Комбинированными первичными конечными точками для оценки эффективности были ОВ и ВБП по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1. На момент первичного анализа медиана продолжительности периода последующего наблюдения для оценки выживаемости составляла 8.6 месяца. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое улучшение ОВ и ВБП по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 на фоне применения комбинации Тецентрик + бевацизумаб, по сравнению с сорафенибом. Кроме того, наблюдали статистически значимое улучшение относительно подтвержденной ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1 и mRECIST для ГЦК. Ключевые результаты оценки эффективности из первичного анализа представлены в сводном виде в таблице 22.

Описательный обновленный анализ эффективности был проведен по достижении медианы продолжительности периода наблюдений для оценки выживаемости 15.6 месяца. Ключевые результаты из обновленного анализа представлены в сводном виде в таблице 23. Кривые Каплана-Мейера для ОВ (обновленный анализ) и ВБП (первичный анализ) представлены на рис. 20 и рис. 21 соответственно.

Таблица 22. Резюме по результатам оценки эффективности (IMbrave150, первичный анализ)

Ключевые конечные точки оценки эффективности	Тецентрик + бевацизумаб		Сорафениб	
ОВ	N = 336		N = 165	
Количество случаев смерти (%)	96 (28.6%)		65 (39.4%)	
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	НПО		13.2	
95% ДИ	(НПО, НПО)		(10.4; НПО)	
Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.58 (0.42; 0.79)			
Значение p ¹	0.0006			
ОВ через 6 месяцев (%)	84.8%		72.3%	
	RECIST версии 1.1		mRECIST для ГЦК	
	Тецентрик + бевацизумаб	Сорафениб	Тецентрик + бевацизумаб	Сорафениб
ВБП по оценке НЭУ	N = 336	N = 165	N = 336	N = 165
Количество явлений (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)	199 (59.2%)	111 (67.3%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	6.8	4.3	6.8	4.2
95 % ДИ	(5.8; 8.3)	(4.0; 5.6)	(5.7; 7.7)	(4.0; 5.5)

Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.59 (0.47; 0.76)		0.59 (0.46; 0.74)	
Значение p ¹	<0.0001		Не применимо	
ВБП через 6 месяцев	54.5%	37.2%	54.3%	36.4%
ЧОО по оценке НЭУ	N = 326	N = 159	N = 325	N = 158
Число пациентов с подтвержденным ответом на терапию (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% ДИ	(22.5; 32.5)	(7.4; 18.0)	(28.1; 38.6)	(8.4; 19.6)
Значение p ²	<0.0001		<0.0001	
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	18 (5.5%)	0	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Число пациентов со стабильным заболеванием (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
ДО по оценке НЭУ	N = 89	N = 19	N = 108	N = 21
Медиана в месяцах	НПО	6.3	НПО	6.3
95% ДИ	(НПО, НПО)	(4.7; НПО)	(НПО, НПО)	(4.9; НПО)
ДО через 6 месяцев (%)	87.6%	59.1%	82.3%	62.5%

‡Стратифицировано по географическому региону (Азия, исключая Японию, по сравнению с остальными странами мира), макрососудистой инвазии и/или внепеченочному распространению (наличие или отсутствие) и исходному уровню АФП (<400 нг/мл по сравнению с ≥400 нг/мл)

1 На основании стратифицированного логарифмического рангового критерия

2 На основании стратифицированного критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля

Таблица 23. Резюме по результатам оценки эффективности (IMbrave150, обновленный анализ)

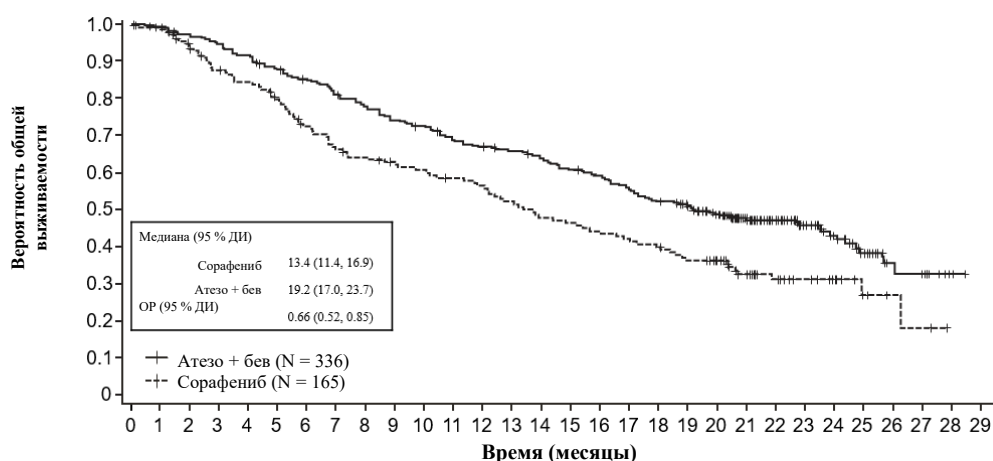
Ключевые конечные точки оценки эффективности	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сорафениб
ОВ	N = 336	N = 165
Количество случаев смерти (%)	180 (53.6%)	100 (60.6%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	19.2	13.4
95% ДИ	(17.0; 23.7)	(11.4; 16.9)
Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.66 (0.52; 0.85)	
ЧОО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1	N = 326	N = 159
Число пациентов с подтвержденным ответом на терапию (%)*	97 (29.8%)	18 (11.3%)
95% ДИ	(24.8; 35.0)	(6.9; 17.3)

ДО по оценке НЭУ согласно критериям RECIST версии 1.1	N = 97	N = 18
Медиана в месяцах	18.1	14.9
95% ДИ	(14.6; НПО)	(4.9; 17.0)

‡ Стратифицировано по географическому региону (Азия, исключая Японию, по сравнению с остальными странами мира), макрососудистой инвазии и/или внепеченочному распространению (наличие или отсутствие) и исходному уровню АФП (<400 нг/мл по сравнению с ≥400 нг/мл).

* Число пациентов с полным ответом на терапию (%): 25 (7/7%) в группе атезолизумаба + бевацизумаба и 1 (0.6%) в группе сорафениба

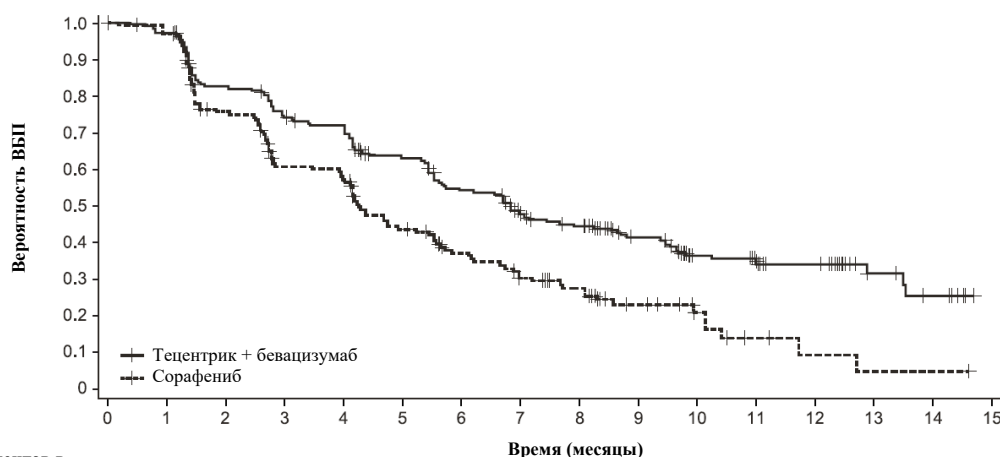
Рис. 20. График Каплана-Мейера для ОБ (IMbrave150, обновленный анализ)



Количество пациентов в группе риска

Атезо + бев 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 НПО
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 НПО
ОР взято из стратифицированного анализа. Факторы стратификации включают географический регион (Азия, исключая Японию, по сравнению с остальными странами мира), макрососудистую инвазию и/или внепеченочное распространение (наличие или отсутствие) и уровень АФП (< 400 по сравнению с ≥ 400 нг/мл) при скрининге по IxRS.

Рис. 21. График Каплана-Мейера для ВБП согласно критериям RECIST версии 1.1 (IMbrave150, первичный анализ)



Количество пациентов в
группе риска

Тецентрик + бевацизумаб 336 322 270 243 232 201 169 137 120 74 50 46 34 11 7 НПО
Сорафениб 165 148 109 84 80 57 44 34 27 15 9 4 2 1 1 О

В исследовании была проведена оценка результатов лечения по оценке пациентов с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-HCC18. Заранее заданными

вторичными конечными точками были время до ухудшения (ВДУ) сообщаемого пациентами физического функционирования, ролевое физическое функционирование, общее состояние здоровья/качество жизни (GHS/QoL) по шкале EORTC QLQ-C30. ВДУ определяли как время от рандомизации до первого ухудшения (снижение на ≥ 10 баллов по сравнению с исходным уровнем), сохраняющееся в течение двух последовательных оценок или одной оценки с последующей смертью по любой причине в течение 3 недель. По сравнению с сорафенибом терапия препаратом Тецентрик и бевацизумабом замедляла ухудшение сообщаемого пациентами физического функционирования (медиана ВДУ: 13.1 по сравнению с 4.9 месяцами; ОР 0.53, 95% ДИ 0.39; 0.73), ролевое физическое функционирование (медиана ВДУ: 9.1 по сравнению с 3.6 месяцами; ОР 0.62, 95% ДИ 0.46; 0.84) и GHS/QoL (медиана ВДУ: 11.2 по сравнению с 3.6 месяцами; ОР 0.63, 95% ДИ 0.46; 0.85). В заранее определенных поисковых анализах при сравнении с сорафенибом терапия препаратом Тецентрик и бевацизумабом также замедляла ухудшение симптомов, о которых сообщали пациенты (т.е. потерю аппетита, диарею, утомляемость, боль и разлитие желчи) по шкалам EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-HCC18.

Меланома

IMspire150

Двойное слепое, с двумя группами, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы, CO39262 (IMspire150), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Тецентрик в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу метастатической меланомы с мутацией BRAF V600 или неоперабельной местнораспространенной меланомы. В общей сложности 514 пациентов были рандомизированы для получения одного из режимов терапии, описанных в таблице 24. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону и по исходному уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Таблица 24. Режимы терапии в исследовании IMspire150

	Тецентрик + кобиметиниб + вемурафениб	Плацебо + кобиметиниб + вемурафениб
Цикл 1 (28-дневный цикл)		
Дни 1–21	кобиметиниб (60 мг) внутрь один раз в сутки вемурафениб (960 мг) внутрь два раза в сутки	кобиметиниб (60 мг) внутрь один раз в сутки вемурафениб (960 мг) внутрь два раза в сутки
Дни 22–28	вемурафениб (720 мг) + плацебо внутрь два раза в сутки*	вемурафениб (960 мг) внутрь два раза в сутки
Цикл 2 и последующие (28-дневные циклы)		
День 1 и 15	Тецентрик (840 мг) в/в	Плацебо в/в
Дни 1–21	кобиметиниб (60 мг) внутрь один раз в сутки	кобиметиниб (60 мг) внутрь один раз в сутки
Дни 1–28	вемурафениб (720 мг) + плацебо внутрь два раза в сутки*	вемурафениб (960 мг) внутрь два раза в сутки

* Пациенты получали плацебо внутрь в виде таблеток таким образом, чтобы пациенты в обеих группах терапии получили одинаковое количество таблеток

Были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, пациенты, которым вводили живую аттенуированную вакцину в течение 28 дней до рандомизации, системные иммуностимулирующие препараты в течение 4 недель или системные иммунодепрессанты в течение 2 недель до рандомизации. Оценку опухоли проводили каждые 8 недель (± 1 неделя) в первые 24 месяца и каждые 12 недель (± 1 неделя) в дальнейшем.

Демографические и исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 54 года (диапазон от 22 до 88 лет), а 58% пациентов были мужчинами. Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (95%), 2.5% пациентов ранее получали лечение по поводу метастазов в головном мозге, у 30% исходно определялись метастазы в печени, а 14% пациентов получали системную адъювантную терапию.

Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 (76.5% пациентов) или 1 (22.8% пациентов). Доля пациентов с повышенным уровнем ЛДГ составляла 32.8% в группе, получавшей препарат Тецентрик, и 32.9% в группе, не получавшей препарат Тецентрик.

Ключевые результаты представлены в сводном виде в таблице 25, график Каплана-Мейера для ВБП приведен на рис. 22. Медиана выживаемости пациентов составила 18.9 месяцев. На момент проведения первичного анализа 40% пациентов умерли, а промежуточные данные по ОВ были неполными.

Таблица 25. Резюме по результатам оценки эффективности в исследовании IMspire150

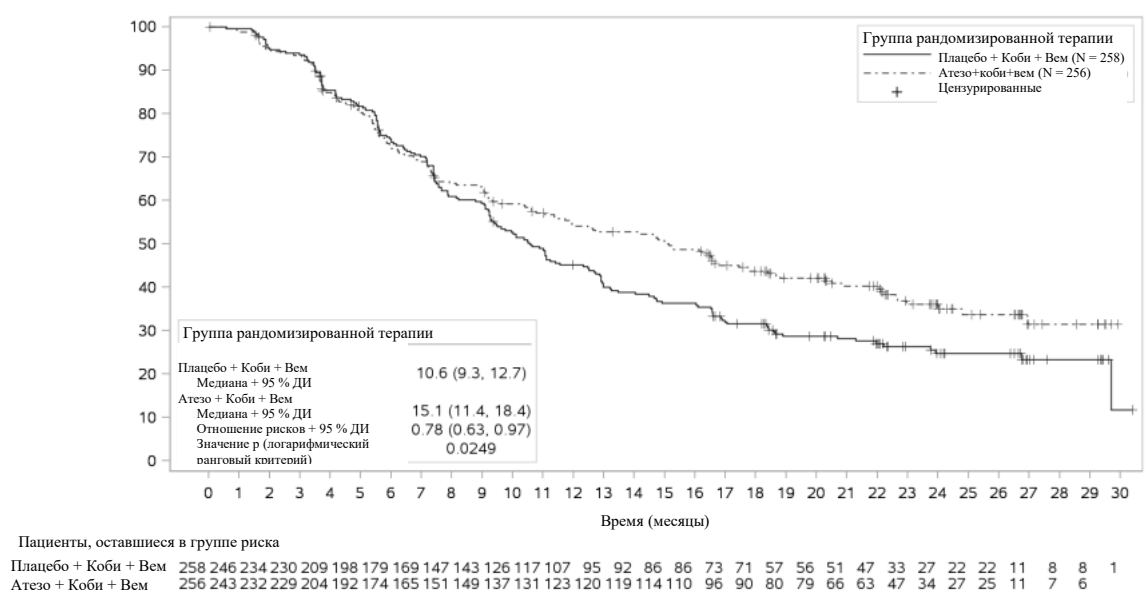
Ключевые конечные точки оценки эффективности	Тецентрик + кобиметиниб + вемурафениб	Плацебо + кобиметиниб + вемурафениб
<i>Первичные конечные точки</i>		
ВБП по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 256	N = 258
Количество явлений (%)	148 (57.8%)	179 (69.4%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	15.1	10.6
95% ДИ	(11.4; 18.4)	(9.3; 12.7)
Стратифицированное ОР _‡ (95% ДИ)	0.78 (0.63; 0.97)	
Значение p	0.0249	
ВБП через 12 месяцев (%)	54.0%	45.1%
<i>Вторичные конечные точки</i>		
Промежуточный анализ ОВ	N = 256	N = 258
Количество случаев смерти (%)	93 (36.3%)	112 (43.4%)
Медиана времени до наступления явления (месяцы)	28.8	25.1
95% ДИ	(27.4, НПО)	(22.3, НПО)
Стратифицированное ОР _‡ (95 % ДИ)	0.85 (0.64; 1.11)	
Значение p*	0.2310	
ЧОО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N = 255	N = 246

Число пациентов, у которых был достигнут ответ на терапию (%)	169 (66.3%)	160 (65.0%)
95 % ДИ	(60.11; 72.05)	(58.72; 70.99)
Число пациентов с полным ответом на терапию (%)	40 (15.7%)	42 (17.1%)
Число пациентов с частичным ответом на терапию (%)	129 (50.6%)	118 (48.0%)
ДО по оценке исследователя (согласно критериям RECIST версии 1.1)	N =255	N = 246
Медиана в месяцах	21.0	12.6
95 % ДИ	(15.1, НПО)	(10.5, 16.6)

‡ Стратифицировано по исходному уровню ЛДГ

*Только в информационных целях

Рис. 22. График Каплана-Мейера для ВБП



Улучшение ВБП наблюдалось во всех подгруппах, включая пациентов с ЛДГ $\leq$ ВГН и $>$ ВГН.

Иммуногенность

При применении атезолизумаба возможно развитие реакции со стороны иммунной системы. Положительные результаты анализа на возникшие после начала терапии антитела к атезолизумабу (АТА) отмечались у 13.1–36.4% пациентов, получавших атезолизумаб в лекарственной форме для в/в введения в ряде клинических исследований фазы III. Положительные результаты анализа на нейтрализующие антитела к атезолизумабу (НАА) отмечались у 4.3–19.7% пациентов. Статус АТА и НАА не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику, эффективность или безопасность атезолизумаба.

Данные по иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность метода, методология проведения анализа, а также обращение с образцами и время их забора, прием сопутствующих препаратов и характер основного заболевания. Таким образом, сравнение частоты встречаемости антител к препарату Тецентрик и частоты встречаемости антител к другим препаратам может быть некорректным.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения изучалась при применении доз 0.01–20 мг/кг и фиксированной дозы 1200 мг каждые 3 недели, а также фиксированной дозы 840 мг каждые 2 недели у пациентов в различных клинических исследованиях. Экспозиция атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения повышалась пропорционально дозе в диапазоне доз от 1 мг/кг до 20 мг/кг.

Согласно популяционному анализу, включавшего 472 пациента, фармакокинетика атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения описывается с использованием линейной двухкамерной модели распределения с элиминацией первого порядка для диапазона доз 1–20 мг/кг. Согласно фармакокинетическому моделированию общая экспозиция атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения была сопоставима при применении в дозе 840 мг каждые 2 недели, 1200 мг каждые 3 недели и 1680 мг каждые 4 недели. При этом равновесное состояние достигалось через 6–9 недель при многократном введении атезолизумаба. Коэффициент максимального системного накопления для различных режимов дозирования составляет 3.3.

На основании анализа экспозиции, данных профиля эффективности и безопасности следующие факторы не оказывали клинически значимого эффекта: возраст 2 года–89 лет, масса тела, пол, наличие АТА, уровень альбумина, опухолевая нагрузка, нарушение функции почек, нарушение функции печени легкой степени тяжести, уровень экспрессии PD-L1 или статус по шкале ECOG, а также регион или этническая принадлежность пациента.

Абсорбция

Препарат Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения вводится в/в.

Распределение

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики объем распределения в центральной камере (V_1) составляет 3.28 л, а объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) – 6.91 л у среднестатистического пациента.

Биотрансформация

Исследований метаболизма атезолизумаба не проводилось. Как и другие антитела, атезолизумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Элиминация

Клиренс атезолизумаба составляет 0.200 л/день, а среднестатистический период полувыведения ($t_{1/2}$) – 27 дней (согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста отдельных исследований атезолизумаба не проводилось. Влияние возраста на фармакокинетику атезолизумаба оценивали в рамках анализа популяционной фармакокинетики. Возраст не был определен в качестве значимой ковариаты, влияющей на фармакокинетику атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения, у пациентов в возрасте от 21 года до 89 лет ($n=472$). Клинически значимых различий фармакокинетики атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения у пациентов младше 65 лет ($n=274$), в возрасте 65–75 лет ($n=152$) и пациентов старше 75 лет ($n=46$) не наблюдалось (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек отдельных исследований фармакокинетики атезолизумаба не проводилось.

Согласно результатам анализа популяционной фармакокинетики не наблюдалось клинически значимых различий клиренса атезолизумаба в лекарственной форме для в/в введения у пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60–89 мл/мин/1.73 м², n=208) или средней (рСКФ 30–59 мл/мин/1.73 м², n=116) степеней тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ более или равно 90 мл/мин/1.73 м², n=140). Нарушение функции почек тяжелой степени (рСКФ 15–29 мл/мин/1.73 м², n=8) отмечалось у небольшого количества пациентов в клинических исследованиях, в связи с чем не известно оказывает ли тяжелая почечная недостаточность влияние на фармакокинетику атезолизумаба (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Отдельных исследований фармакокинетики атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Не наблюдалось клинически значимых различий клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация билирубина $\leq$ ВГН и активность АСТ $>$ ВГН или концентрация билирубина >1 – 1.5 x ВГН при любой активности АСТ) или средней степени тяжести (концентрация билирубина >1.5 – 3 x ВГН при любой активности АСТ).

Данные для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (концентрация билирубина >3 x ВГН при любой активности АСТ) отсутствуют. Нарушение функции печени определялось в соответствии с критериями Национального института рака (NCI) (см. раздел 4.2).

Дети

Результаты изучения фармакокинетики, полученные в рамках одного многоцентрового открытого исследования ранней фазы у детей (2–17 лет, n=69) и молодых взрослых (18–30 лет, n=18), показали, что клиренс и объем распределения атезолизумаба были сопоставимы у детей и молодых взрослых, получавших атезолизумаб в дозе 15 мг/кг (максимально 1200 мг) 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 (см. раздел 4.4). Данные различия не были связаны со снижением концентраций атезолизумаба ниже целевой терапевтической экспозиции. Данные для детей в возрасте <2 лет ограничены, поэтому сделать окончательные выводы не представляется возможным.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Канцерогенный потенциал атезолизумаба не исследовался.

Генотоксичность

Мутагенный потенциал атезолизумаба не исследовался.

Влияние на фертильность

Исследования фертильности при применении атезолизумаба не проводились. Тем не менее, в рамках исследования хронической токсичности у яванских макаков было выявлено, что препарат Тецентрик оказывал влияние на менструальный цикл у всех самок обезьян, получавших дозу препарата 50 мг/кг, что проявлялось нерегулярностью цикла во время фазы дозирования и коррелировало с отсутствием вновь сформированного желтого тела в яичниках при терминальной некропии. Данный эффект был обратим после отмены препарата. Влияние на мужские репродуктивные органы не отмечалось.

Репродуктивная токсичность

Исследования тератогенности или токсичности в отношении репродуктивной системы при применении препарата Тецентрик не проводились. Установлено, 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. Ожидается, что применение препарата Тецентрик будет оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности, а также подвергать плод риску и потенциально вызывать гибель эмбриона.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин
Уксусная кислота ледяная
Сахароза
Полисорбат 20
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Условия хранения после разведения

С точки зрения микробиологической чистоты раствор для инфузии должен быть использован сразу после приготовления.

В исключительных случаях готовый раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8 °C или 8 часов при комнатной температуре (≤ 30 °C). Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °C в картонной пачке для защиты от света.
Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

При упаковке на Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, или Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

По 1200 мг/20 мл или 840 мг/14 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ/Ф.США/ЯФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

При вторичной упаковке на РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь (флаконы по 1200 мг/20 мл)

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку допускается нанесение защитной самоклеящейся этикетки с логотипом компании.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Тецентрик в лекарственной форме для в/в введения.

Препарат не содержит консервантов, каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Приготовление раствора 1680 мг

1. Отобрать 28 мл препарата Тецентрик из двух флаконов.
2. Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ), полиолефина или полипропилена (ПП), содержащем 250 мл 0.9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора содержит около 6 мг атезолизумаба (1680 мг/278 мл). Разбавлять необходимо только 0.9% стерильным раствором хлорида натрия для инъекций.
3. Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.
4. Раствор для парентерального введения перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

Приготовление раствора 1200 мг

1. Отобрать 20 мл препарата Тецентрик из флакона.
2. Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ), полиолефина или полипропилена (ПП), содержащем 250 мл 0.9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора содержит около 4.4 мг атезолизумаба (1200 мг/270 мл). Разбавлять необходимо только 0.9% стерильным раствором хлорида натрия для инъекций.
3. Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.
4. Раствор для парентерального введения перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

Приготовление раствора 840 мг

1. Отобрать 14 мл препарата Тецентрик из флакона.
2. Развести препарат в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ), полиолефина или полипропилена (ПП), содержащем 250 мл 0.9% стерильного раствора натрия хлорида для инъекций. После разведения препарата 1 мл полученного раствора

содержит около 3.18 мг атезолизумаба (840 мг/264 мл). Разбавлять необходимо только 0.9% стерильным раствором хлорида натрия для инъекций.

3. Инфузионный пакет осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая при этом пенообразования. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться сразу после его приготовления.
4. Раствор для парентерального введения перед использованием следует визуально проверить на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета раствор использовать нельзя.

Препарат Тецентрик совместим с инфузионными пакетами с контактирующей поверхностью из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина, а также с мембранами инфузионных фильтров из полиэфирсульфона или полисульфона, инфузионными системами и другими приспособлениями для инфузий из ПВХ, ПЭ, полибутадиена или полиэфируретана.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Следует утилизировать любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

Попадание лекарственного препарата Тецентрик в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

В случае упаковки и выпуска серии на РУП «Белмедпрепараты»:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел/факс: +375 17 220 37 16

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808
тел. +996 (312) 29 92 92
e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»
107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. +7 (495) 229 29 99
e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001980)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тецентрик доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).