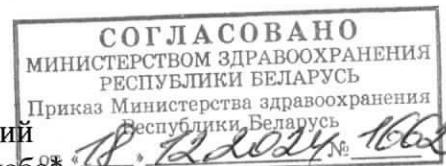


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тецентрик (Tecentriq®)

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тецентрик, 840 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Один флакон концентрата объемом 14 мл содержит 840 мг атезолизумаба*

Тецентрик, 1200 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Один флакон концентрата объемом 20 мл содержит 1 200 мг атезолизумаба*

Международное непатентованное наименование

Атезолизумаб (atezolizumab)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общее описание***Тецентрик. 1200 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий:* жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.*Тецентрик. 840 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий:* жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

1 флакон с концентратом 14 мл содержит 840 мг атезолизумаба.

2.2 Качественный и количественный состав*Действующее вещество:* атезолизумаб*

После разведения (см. раздел 6.6) окончательная концентрация разведенного раствора будет находиться в пределах от 3,2 мг/мл до 16,8 мг/мл.

Вспомогательные вещества: Полный список вспомогательных веществ приведен в пункте 6.1.

* Атезолизумаб - это гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с лигандом рецептора программируемой гибели клеток (PD-L1), полученное с помощью рекомбинантной ДНК-технологии из клеток яичников китайского хомячка.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**Уротелиальная карцинома

В виде монотерапии препарат Тецентрик показан для лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (УК) у взрослых:

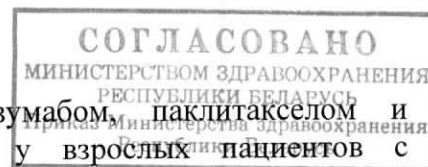
- после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины или
- при невозможности лечения цисплатином при подтверждении экспрессии PD-L1 ≥ 5 % в опухоли по данным иммуногистохимического анализа по валидированной методике (см. разделы 5.1).

Ранние стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

Лекарственный препарат Тецентрик в виде монотерапии показан для проведения адъювантного лечения после полной резекции опухоли и химиотерапии на основе препаратов платины у взрослых пациентов с НМРЛ с высоким риском рецидива, опухоли которых имеют экспрессию

НД РБ
PD-L1 $\geq$ 50% опухолевых клеток (ОК), без мутаций в гене EGFR или ALK-положительного НМРЛ (критерии отбора см. в разделе 5.1).

9285 - 2023



Метастатический (НМРЛ)

Применение препарата Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином показано в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). У пациентов с EGFR- мутацией или ALK-положительным НМРЛ применение препарата Тецентрик в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином показано только в случае отсутствия эффективности, предшествующей таргетной терапии (см. раздел 5.1).

В виде монотерапии препарат Тецентрик показан для лечения, местно-распространенного или метастатического НМРЛ после предшествующей химиотерапии. До начала применения препарата Тецентрик пациенты с активирующими мутациями в гене EGFR или с реаранжировкой гена ALK должны получить таргетную терапию (см. раздел 5.1).

В комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином препарат Тецентрик показан для терапии первой линии неплоскоклеточного НМРЛ у взрослых при отсутствии EGFR-мутации или реаранжировки гена ALK (смотрите раздел 5.1).

Тецентрик в качестве монотерапии показан для лечения первой линии взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), опухоли которых имеют экспрессию PD-L1 $\geq$ 50% опухолевых клеток (ОК) или $\geq$ 10% иммунных клеток (ИК), инфильтрирующих опухоль, и не имеющих мутантного EGFR или ALK-положительного НМРЛ (см. Раздел 5.1).

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)

В комбинации с карбоплатином и этопозидом препарат Тецентрик показан для лечения распространенного мелкоклеточного рака легких (РМРЛ) в первой линии терапии у взрослых пациентов (смотрите раздел 5.1).

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)

Препарат Тецентрик в комбинации с наб-паклитакселом показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), у которых экспрессия PD-L1 в опухоли находится на уровне $\geq$ 1%, и которые не получали предшествующую химиотерапию в связи с метастазами.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Лекарственный препарат Тецентрик в сочетании с бевацизумабом показан для лечения взрослых пациентов с распространенной или неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), которые не получали предшествующую системную терапию (см. раздел 5.1).

Альвеолярная саркома мягких тканей (АСМТ)

Препарат Тецентрик в качестве монотерапии показан для лечения неоперабельной или метастатической альвеолярной саркомой мягких тканей у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Назначение и контроль применения препарата Тецентрик должны осуществлять врачи, имеющие опыт лечения онкологических заболеваний.

PD-L1 тестирование у пациентов с уротелиальной карциномой (УК) или тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) или НМРЛ.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Монотерапия препаратом Тецентрик

Пациентов с УК для первой линии терапии (1Л), ранней стадией НМРЛ и метастатическим НМРЛ для первой линии терапии отбирают для прохождения лечения на основе экспрессии PD-L1, подтвержденной результатами анализа по валидированной методике (см. раздел 5.1).

Комбинированная терапия препаратом Тецентрик

Пациентов с ранее нелеченным ТНРМЖ отбирают для прохождения лечения на основе экспрессии PD-L1, подтвержденной результатами анализа по валидированной методике (см. раздел 5.1).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Тецентрик составляет:

- 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели, как представлено в Таблице 1.

Рекомендации по дозированию в комбинированной терапии также см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению для соответствующих препаратов (см. также раздел 5.1).

Таблица 1: Рекомендованная доза препарата Тецентрик для внутривенного введения

Показание к применению	Рекомендуемая доза и график применения	Продолжительность лечения
Тецентрик: монотерапия		
УК для первой линии терапии (1Л)	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели	До прогрессирования заболевания или достижения токсичности, не поддающейся лечению.
Ранняя стадия НМРЛ	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели	В течение 1 года, если не произойдет рецидив заболевания или не будет достигнута неприемлемая токсичность. Лечение продолжительностью более 1 года не изучалось.
УК для второй линии терапии (2Л)	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели	До потери клинической пользы или достижения токсичности, не поддающейся лечению.
НМРЛ для второй линии терапии (2Л)		
Тецентрик: комбинированная терапия		
Неплоскоклеточный НМРЛ для 1Л терапии с помощью бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина	Фаза индукции и поддерживающая фаза: 840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели Лекарственный препарат Тецентрик следует применять первым в случае введения в тот же день, что и другие препараты в рамках комбинированной терапии.	До прогрессирования заболевания или достижения токсичности, не поддающейся лечению. При продолжении применения препарата Тецентрик после прогрессирования заболевания отмечались нетипичные ответы на лечение (т. е. прогрессирование исходного заболевания с последующим уменьшением размеров

9285 - 2023

	Фаза индукции для препаратов, входящих в состав комбинированной терапии (четыре или шесть циклов): Бевацизумаб, паклитаксел, а затем карбоплатин следует применять каждые три недели. Поддерживающая фаза (без химиотерапии): Бевацизумаб каждые 3 недели.	опухоли). Решение о продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания может принимать врач. СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Неплоскоклеточный НМРЛ для 1Л терапии с помощью наб-паклитаксела и карбоплатина	Фаза индукции и поддерживающая фаза: 840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели Лекарственный препарат Тецентрик следует применять первым в случае введения в тот же день, что и другие препараты в рамках комбинированной терапии. Фаза индукции для препаратов, входящих в состав комбинированной терапии (четыре или шесть циклов): Наб-паклитаксел и карбоплатин следует применять в первый день; кроме того, наб-паклитаксел следует применять в 8-й и 15-й дни каждого 3-недельного цикла	До прогрессирования заболевания или достижения токсичности, не поддающейся лечению. При продолжении применения препарата Тецентрик после прогрессирования заболевания отмечались нетипичные ответы на лечение (т. е. прогрессирование исходного заболевания с последующим уменьшением размеров опухоли). Решение о продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания может принимать врач.
Обширная стадия мелкоклеточного рака легкого (ES-SCLC) для 1Л терапии с помощью карбоплатина и этопозида	Фаза индукции и поддерживающая фаза: 840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели Лекарственный препарат Тецентрик следует применять первым в случае введения в тот же день, что и другие препараты в рамках комбинированной терапии. Фаза индукции для препаратов, входящих в состав комбинированной терапии (четыре цикла):	До прогрессирования заболевания или достижения токсичности, не поддающейся лечению. При продолжении применения препарата Тецентрик после прогрессирования заболевания отмечались нетипичные ответы на лечение (т. е. прогрессирование исходного заболевания с последующим уменьшением размеров опухоли). Решение о продолжении лечения препаратом Тецентрик после прогрессирования заболевания может принимать врач.

	Карбоплатин, а затем этопозид следует применять в первый день; кроме того, этопозид следует применять во 2-й и в 3-й дни каждого 3-недельного цикла.	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Тройной негативный рак молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели Лекарственный препарат Тецентрик следует применять перед наб-паклитакселом в случае введения в один и тот же день. Наб-паклитакселом следует вводить в дозе 100 мг/м ² в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла.	До потери клинической пользы или достижения токсичности, не поддающейся лечению.
Распространенная или неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) для терапии с помощью бевацизумаба	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели Лекарственный препарат Тецентрик следует применять перед бевацизумабом в случае введения в один и тот же день. Бевацизумаб следует вводить в дозе 15 мг/кг массы тела каждые 3 недели.	До потери клинической пользы или достижения токсичности, не поддающейся лечению.
Альвеолярная саркома мягких тканей (АСМТ)(взрослые)	840 мг каждые 2 недели или 1 200 мг каждые 3 недели или 1 680 мг каждые 4 недели	До прогрессирования заболевания или достижения токсичности, не поддающейся лечению.
Альвеолярная саркома мягких тканей (АСМТ)(дети в возрасте от 2 лет и старше)	15 мг/кг (до 1200 мг максимально) каждые 3 недели	

Задержка или пропуск в плановом введении

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.

Модификация дозы

Не рекомендовано снижение дозы препарата Тецентрик®.

Таблица 2: Рекомендации по модификации дозы препарата Тецентрик

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция терапии
Пневмонит	2-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после 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

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО

	3-я или 4-я степень	перорально в сутки. Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Гепатит у пациентов без ГЦК (гепатоцеллюлярной карциномы)	2-я степень (уровень АЛТ или АСТ в 3-5 раз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или билирубин крови в 1.5-3 раза превышает ВГН)	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения степени 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 перорально в сутки.
	3-я или 4-я степень (уровень АЛТ или АСТ в >5 раз превышает ВГН или билирубин крови в >3 раза превышает ВГН)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Гепатит у пациентов с ГЦК	Если уровень АЛТ или АСТ на момент начала терапии соответствует норме и повышается до уровня более чем в 3 раза, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН. или Если уровень АЛТ или АСТ на момент начала терапии более чем в 1 раза, но не более чем в 3 раза превышает ВГН и повышается до уровня более чем в 5 раз, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН. или Если уровень АЛТ или АСТ на момент начала терапии более чем в 3 раза, но не более чем в 5 раз превышает ВГН и повышается до уровня более чем в 8 раз, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН.	Приостановить терапию лекарственным препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения степени тяжести явления до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель, а также после снижения дозы кортикостероидов (в преднизолоновом эквиваленте) до ≤ 10 мг в сутки.
	Если уровень АЛТ или АСТ более чем 10 раз превышает ВГН или	Полностью прекратить терапию лекарственным препаратом Тецентрик.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9285

- 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	общий билирубин повышается до уровня, более чем в 3 раза превышающего ВГН.	
Колит	Диарея 2-ой или 3-ей степени (увеличение кратности стула ≥ 4 раз в день) <i>или</i> клинически выраженный колит	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после 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 перорально в сутки.
	Диарея 4-ой степени или колит (жизнеугрожающее состояние; показано срочное медицинское вмешательство)	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Гипотиреоз и гипертиреоз	Симптоматический	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. <u>Гипотиреоз</u> Терапия может быть возобновлена после снижения уровня ТТГ с помощью соответствующей заместительной терапии. <u>Гипертиреоз</u> Терапия может быть возобновлена после улучшения функции щитовидной железы с помощью антитиреоидных препаратов.
Надпочечниковая недостаточность	Симптоматический	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после 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 перорально в сутки; при этом состояние пациента остается стабильным на заместительной терапии.
Гипофизит	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после 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 перорально в сутки; при этом состояние пациента должно оставаться стабильным на заместительной терапии.
	4-я степень	Полностью прекратить лечение 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. Терапия может быть возобновлена после установления контроля метаболизма при помощи заместительной терапии инсулином.
Сыпь/тяжелые кожные побочные реакции	3-я степень или подозрение на синдром Стивенса-Джонсона (СДС) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) ¹	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после разрешения сыпи и снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤10 мг перорально в сутки.
	4-я степень или подтвержденный СДС или ТЭН ¹	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
Миастенический синдром/злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре и менингоэнцефалит, паралич лицевого нерва	Паралич лицевого нерва 1-я или 2-ая степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после разрешения явления. Если событие не разрешилось полностью во время приостановки терапии препаратом Тецентрика, необходимо полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.
	Все степени тяжести Миастенический синдром/злокачественная миастения, синдром Гийена-Барре и менингоэнцефалит или паралич лицевого нерва 3-я или 4-ая степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миелит	Степень 2, 3 или 4	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Панкреатит	3-я или 4-ая степень повышение уровня амилазы или липазы в сыворотке крови (в >2 раза превышает ВГН) или панкреатит 2-ой или 3-ей степени	Приостановить терапию препаратом Тецентрик. Терапия может быть возобновлена после снижения тяжести явления (повышение уровня амилазы и липазы) до 0-ой или 1-ой степени в течение 12 недель или купирования симптомов панкреатита и снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолона или его эквивалента) до ≤10 мг перорально в сутки.
	4-ая степень или любая степень рецидивирующего панкреатита	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

9285 - 2023

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО

Миокардит	Степень 2 и выше	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Нефрит	Степень 2: повышение уровня креатинина сыворотки крови в 1.5-3.0 раза от базального уровня или в 1.5-3.0 раза выше ВГН.	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Терапию можно возобновить при условии снижения тяжести явления до степени 0 или 1 в течение 12 недель, сокращения дозы кортикостероидов (преднизолон или эквивалентный препарат) до ≤ 10 мг в сутки
	3-я или 4-я степень: повышение уровня креатинина сыворотки крови в 3.0 раза и более от базального уровня или в 3.0 и более раза выше верхней границы нормы (ВГН).	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Миозит	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик
	4-я степень или 3-я степень рецидивирующего миозита	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Перикардияльные нарушения	1-я степень перикардита	Приостановить терапию препаратом Тецентрик ²
	Степень 2-я или выше	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	Подозрение на гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз ¹	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	2-я или 3-я степень	Приостановить терапию препаратом Тецентрик Терапию можно возобновить при условии улучшения симптомов до степени 0 или 1 в течение 12 недель, сокращения дозы кортикостероидов (преднизолон или эквивалентный препарат) до ≤ 10 мг в сутки
	4-я степень рецидивирующая или 3-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик (за исключением эндокринопатий, контролируемых заместительной гормонотерапией)
Инфузионные реакции	1-я или 2-я степень	Снизить скорость инфузии или прервать инфузию. Терапия может быть возобновлена после разрешения явления.
	3-я или 4-я степень	Полностью прекратить лечение препаратом Тецентрик.

Примечание: степень токсичности определяется в соответствии с Общими терминологическими критериями побочных явлений Национального института онкологии США, версия 4.0 (НИО – ОТК, версия 4).

1 — Относительно тяжести

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

Особые группы пациентов

Дети

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО

Альвеолярная саркома мягких тканей

Безопасность и эффективность лекарственного препарата Тецентрик при неоперабельной или метастатической АСМТ была установлена в отношении детей в возрасте от 2 лет и старше. Использование лекарственного препарата Тецентрик по данному показанию подтверждается результатами, полученными в рамках доказательного и надёжно контролируемого клинического исследования лекарственного препарата Тецентрик с участием взрослых и двоих подростков (в возрасте 12 лет и старше) с АСМТ, а также дополнительными сведениями по фармакокинетике и безопасности у детей в возрасте от 2 лет до < 17 лет. Эти данные позволяют говорить о том, что воздействие атезолизумаба у детей в возрасте 2 лет и старше сопоставимо с таковым у взрослых и, как ожидается, уровень безопасности и эффективности будет соответствовать таковому у взрослых (см. разделы 4.8, 5.1, 5.2). Течение неоперабельной или метастатической АСМТ у детей в возрасте от 2 до 11 лет и взрослых и подростков достаточно схоже, что позволяет экстраполировать эффективность и безопасность на детей в возрасте 2 лет и старше. Безопасность и эффективность лекарственного препарата Тецентрик при АСМТ у детей в возрасте до 2 лет не установлена.

Безопасность и эффективность препарата Тецентрик у детей и подростков младше 18 лет по другим показаниям не установлена. Данные, имеющиеся на настоящее время, описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Безопасность и эффективность препарата Тецентрик были оценены, но не установлены в одnogрупповом, многоцентровом, многокогортном исследовании (NCT02541604) у 60 детей в возрасте от 7 месяцев до <17 лет с рецидивирующими или прогрессирующими солидными опухолями и лимфомами. Никаких новых сведений о безопасности у детей в этом исследовании не выявлено.

Лица пожилого возраста

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

Пациенты азиатской популяции

Вследствие повышенной гематологической токсичности, выявленной у пациентов азиатской популяции в ходе исследования IMpower150, начальную дозу паклитаксела рекомендуется устанавливать на уровне 175 мг/м^2 каждые три недели.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью, коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью слишком ограничены, чтобы сделать выводы о применении препарата в данной популяции.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе, корректировка дозы не требуется для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Применение препарата Тецентрик у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось (см. раздел 5.2).

Общее состояние онкологического пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≥ 2

Пациенты с общим состоянием ≥ 2 по шкале ECOG были исключены из участия в клинических исследованиях при НМРЛ, обширной стадии мелкоклеточного рака легкого (ОС МРЛ) и терапии 2-ой линии УК и ГЦК (см. разделе 4.4 или 5.1).

Способ применения

Препарат Тецентрик предназначен для внутривенного введения. Инфузии не следует вводить внутривенно струйно быстро или болюсно.

Начальную дозу препарата Тецентрик необходимо вводить в течение 60 минут. Если пациент хорошо переносит первую инфузию, продолжительность последующих инфузий может составлять 30 минут.

Инструкции по разведению и обращению с лекарственным препаратом перед введением представлены 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

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств следует четко указывать торговое наименование и номер серии введенного препарата в медицинской документации пациента.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, возникших в процессе терапии с применением атезолизумаба, носили обратимый характер при условии прерывания приема препарата и начала использования кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. Наблюдались иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие несколько систем органов. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникать после введения последней дозы атезолизумаба.

При подозрении на развитие иммуноопосредованных нежелательных реакций необходимо провести тщательный анализ для подтверждения этиологии и исключения других причин. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции следует приостановить лечение атезолизумабом и начать курс кортикостероидов. После снижения степени тяжести явления до ≤ 1 доза кортикостероидов постепенно снижается в течение ≥ 1 месяца. На основании ограниченных данных клинических исследований с участием пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю за счет системного применения кортикостероидов, допускается применение других системных иммунодепрессантов.

Атезолизумаб окончательно отменяется при рецидивах иммуноопосредованных нежелательных реакций 3-ей степени или возникновении иммуноопосредованных НР 4 степени, исключая эндокринопатии, поддающиеся контролю за счет гормональной заместительной терапии (см. разделы 4.2 и 4.8).

Данные обсервационных исследований показывают, что у пациентов с ранее существовавшим аутоиммунным заболеванием (АИЗ) риск иммуноопосредованных побочных реакций после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может быть повышен по сравнению с риском у пациентов без ранее существовавшего АИЗ. Кроме того, внезапные обострения АИЗ возникали часто, но большинство из них были легкими и поддающимися лечению.

Иммуноопосредованный пневмонит

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

Терапию атезолизумабом следует прервать при пневмоните 2-ой степени, и начать курс преднизолона в дозе 1-2 мг/кг в сутки или эквивалентного препарата. При купировании симптомов до степени ≤ 1 , доза кортикостероидов постепенно снижается в течение ≥ 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если в течение 12 недель степень тяжести НЯ понижается до ≤ 1 , а доза кортикостероидов снижена до ≤ 10 мг в сутки преднизолона или эквивалентного препарата. При пневмоните степени 3 или 4 лечение атезолизумабом должно быть полностью прекращено.

Иммуноопосредованный гепатит

В ходе клинических исследований с применением атезолизумаба отмечались случаи гепатита, некоторые из них имели летальный исход (см. раздел 4.8). Необходимо обследовать пациентов на предмет признаков и симптомов гепатита.

До начала терапии, периодически в процессе терапии и по показаниям на основании клинической картины необходимо контролировать уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубина.

У пациентов без ГЦК терапию атезолизумабом следует прервать, если явление степени 2 (АЛТ или АСТ в 3-5 раз превышает ВГН, билирубин крови в 1.5-3 раза превышает ВГН) сохраняется более 5-7 дней, после чего начинают курс преднизолона в дозе 1-2 мг/кг в сутки или эквивалентного препарата. При снижении степени тяжести НЯ до ≤ 1 , доза кортикостероидов постепенно сокращается в течение ≥ 1 месяца.

Терапию атезолизумабом можно возобновить при условии, если тяжесть НЯ понижается до ≤ 1 в течение 12 недель, а доза кортикостероидов сокращается до ≤ 10 мг в сутки преднизолона или эквивалента. Терапия атезолизумабом отменяется на постоянной основе при НЯ степени 3 или 4 (АЛТ или АСТ в 5.0 и более раз превышает ВГП или билирубин крови в 3 и более раз превышает ВГН).

У пациентов с ГЦК терапию атезолизумабом следует прервать, если уровень АЛТ или АСТ на момент начала терапии соответствует норме и повышается до уровня более чем в 3 раза, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН, либо на момент начала терапии более чем ВГН, но не более чем в 3 раза превышает ВГН и повышается до уровня более чем в 5 раз, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН, либо на момент начала терапии более чем в 3 раза, но не более чем в 5 раз превышает ВГН и повышается до уровня более чем в 8 раз, но не более чем в 10 раз превышающего ВГН, и сохраняется более 5-7 дней, после чего начинают терапию кортикостероидами в дозе 1-2 мг/кг в сутки в преднизолоновом эквиваленте. При снижении степени тяжести НЯ до ≤ 1 , доза кортикостероидов постепенно сокращается в течение ≥ 1 месяца.

Терапию атезолизумабом можно возобновить при условии, если тяжесть НЯ понижается до ≤ 1 в течение 12 недель, а доза кортикостероидов сокращается до ≤ 10 мг в преднизолоновом эквиваленте в сутки. Терапия атезолизумабом полностью прекращается, если уровень АЛТ или АСТ более чем в 10 раз превышает ВГН либо общий билирубин более чем в 3 раза превышает ВГН.

Иммуноопосредованный колит

В ходе клинических исследований с применением атезолизумаба отмечались случаи диареи или колита (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов колита.

Терапию атезолизумабом прерывают при диарее степени 2 или 3 (увеличение частоты стула ≥ 4 раза в сутки по сравнению с исходным уровнем) или колите (симптоматическом). При диарее степени 2 или колите, если симптомы сохраняются в течение >5 дней или возобновляются, начинают терапию преднизолоном в дозе 1-2 мг/кг в сутки или его эквивалентом. При диарее или колите степени 3 необходима терапия с внутривенным введением кортикостероидов (метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки или его эквивалент). После улучшения симптомов начинают терапию преднизолоном 1-2 мг/кг/сутки или его эквивалентом. При снижении степени тяжести симптомов до ≤ 1 , доза кортикостероидов постепенно понижается в течение ≥ 1 месяца. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если степень тяжести симптомов понижается до ≤ 1 в течение 12 недель, а доза кортикостероидов уменьшается до ≤ 10 мг преднизолона в сутки или его эквивалента. Терапия атезолизумабом отменяется на постоянной основе при диарее или колите 4 степени тяжести (представляет угрозу для жизни; показано неотложное врачебное вмешательство). Следует учитывать потенциальное осложнение в виде перфорации желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с колитом.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба отмечались гипотиреоз, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипопизит и сахарный диабет 1 типа, включая диабетический кетоацидоз (см. раздел 4.8).

Необходимо наблюдение пациентов для выявления клинических признаков и симптомов эндокринопатий. До начала терапии, а также периодически в процессе терапии необходим контроль функции щитовидной железы. При отклонении показателей функции щитовидной железы от нормы на исходном уровне необходимо соответствующее лечение больных.

Пациенты с бессимптомными нарушениями функции щитовидной железы могут получать атезолизумаб. При симптоматическом гипотиреозе применение атезолизумаба следует отменить и по необходимости начать гормональную заместительную терапию щитовидной железы. Контроль изолированного гипотиреоза достигается за счет заместительной терапии и без применения кортикостероидов. При симптоматическом гипертиреозе атезолизумаб отменяется и, по необходимости, назначаются антигипертиреоидные препараты. После достижения контроля симптомов и улучшения функции щитовидной железы терапию атезолизумабом можно возобновить.

При симптоматической надпочечниковой недостаточности, атезолизумаб отменяется, после чего назначают внутривенные кортикостероиды (1-2 мг/кг/сутки метилпреднизолона или его эквивалента). После улучшения симптомов применяют преднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки или эквивалентный препарат. При улучшении симптомов до степени ≤ 1 доза кортикостероидов постепенно снижается на протяжении ≥ 1 месяца. Терапию можно возобновить, если степень тяжести симптомов понижается до ≤ 1 в течение 12 недель, а доза кортикостероидов сокращается до ≤ 10 мг/сутки преднизолона или его эквивалентного препарата, при этом состояние пациента на заместительной терапии стабильно (если она необходима).

При гипопизите степени 2 или 3 атезолизумаб отменяют, после чего начинают терапию внутривенными кортикостероидами (1-2 мг/кг в сутки метилпреднизолона или его эквивалента). Также при необходимости начинают гормональную заместительную терапию. После улучшения симптомов переходят к терапии преднизолоном в дозе 1-2 мг/кг в сутки или его эквивалентом. При улучшении симптомов до степени ≤ 1 , доза кортикостероидов постепенно снижается на протяжении ≥ 1 месяца. Терапию можно возобновить, если в течение 12 недель степень тяжести НЯ снижается до ≤ 1 , доза кортикостероидов сокращается до ≤ 10 мг в сутки преднизолона или его эквивалента, а состояние пациента на заместительной терапии (при ее необходимости) стабильно. При гипопизите 4 степени терапия атезолизумабом отменяется на постоянной основе.

При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин. При гипергликемии $\geq$ степени 3 (уровень глюкозы натощак >250 мг/дл или 13.9 ммоль/л), атезолизумаб отменяют. Терапию можно

возобновить при условии достижения метаболического контроля на заместительной терапии инсулином.

НД РБ
9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба наблюдался менингоэнцефалит (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов менингита или энцефалита.

Терапию атезолизумабом отменяют на постоянной основе при менингите или энцефалите любой степени тяжести. Начинают терапию внутривенными кортикостероидами (метилпреднизолон 1-2 мг/кг в сутки или его эквивалент). После улучшения симптомов применяется 1-2 мг/кг/сутки преднизолона или эквивалентный препарат.

Иммуноопосредованные нейропатии

У пациентов на терапии атезолизумабом наблюдались миастенический синдром, тяжелая псевдопаралитическая миастения или синдром Гийена-Барре, которые могут представлять угрозу для жизни и паралич лицевого нерва. Необходимо наблюдать пациентов на предмет симптомов моторной и сенсорной нейропатии.

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

Терапию атезолизумабом отменяют на постоянной основе при миастеническом синдроме/ тяжелой псевдопаралитической миастении или синдроме Гийена-Барре любой степени тяжести. Может потребоваться назначение системных кортикостероидов (преднизолон 1-2 мг/кг/сутки или его эквивалент).

Терапию атезолизумабом следует приостановить при 1-ой или 2-ой степени параличе лицевого нерва и рассмотреть возможность назначения системных кортикостероидов (преднизолон 1-2 мг/кг/сутки или его эквивалент). Лечение можно возобновить только в случае полного исчезновения явления. Терапию атезолизумабом следует окончательно прекратить при параличе лицевого нерва 3-ей или 4-ой степени или любой другой нейропатии, которая не купируется полностью при отмене приема атезолизумаба.

Терапию атезолизумабом следует прекратить навсегда при 2, 3 или 4 степени миелита.

Иммуноопосредованный панкреатит

В клинических исследованиях с применением атезолизумаба были случаи панкреатита, в том числе повышения уровней сывороточной амилазы и липазы (см. раздел 4.8). Необходимо пристальное наблюдение пациентов на предмет признаков и симптомов острого панкреатита.

Терапию препаратом атезолизумаб прерывают при повышении уровней амилазы и липазы ≥ 3 степени ($>2 \times$ ВГН), или при панкреатите степени 2 и 3, после чего начинают терапию внутривенными кортикостероидами (1-2 мг/кг в сутки метилпреднизолона или его эквивалента). После улучшения симптомов переходят к терапии преднизолоном 1-2 мг/кг в сутки или эквивалентным препаратом. Терапию атезолизумабом можно возобновить, если в течение 12 недель уровни сывороточной амилазы и липазы понижаются до степени ≤ 1 , симптомы панкреатита исчезают, а доза кортикостероидов сокращается до ≤ 10 мг в сутки преднизолона или эквивалентного препарата. Применение атезолизумаба отменяют на постоянной основе при панкреатите 4 степени или при рецидивирующем панкреатите.



Иммуноопосредованный миокардит

В ходе клинических испытаний с применением атезолизумаба наблюдались случаи миокардита (см. раздел 4.8). Пациентов необходимо мониторировать на предмет развития симптомом миокардита.

Пациентов с симптомами со стороны сердца или кардиопульмональной системы необходимо обследовать на потенциальный миокардит с целью принятия необходимых мер на ранней стадии. При подозрении на миокардит лечение атезолизумабом следует прекратить с безотлагательным назначением системных кортикостероидов в дозе 1- 2 мг/кг массы тела в сутки (преднизолон или эквивалентный препарат); также необходимо в срочном порядке назначить консультацию кардиолога с проведением диагностических обследований в соответствии с действующими клиническими протоколами. После установления диагноза миокардита лечение атезолизумабом следует полностью прекратить, если степень тяжести миокардита ≥ 2 (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный нефрит

В ходе клинических исследований с применением атезолизумаба наблюдались случаи развития нефрита (см. раздел 4.8). У пациентов необходимо проводить мониторинг на предмет изменения функции почек.

В случае развития нефрита 2 степени тяжести следует прекратить лечение атезолизумабом и начать терапию системными кортикостероидами, такими как преднизолон в дозе 1-2 мг/кг/день или соответствующий аналог. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено в случае улучшения состояния до ≤ 1 степени тяжести заболевания в течение 12 недель и снижения дозы кортикостероидов до ≤ 10 мг/день преднизолона или его аналога. Лечение атезолизумабом необходимо прекратить навсегда в случае развития нефрита до 3 или 4 степени тяжести.

Иммуноопосредованный миозит

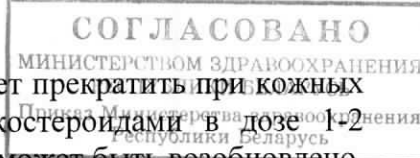
При использовании атезолизумаба наблюдались случаи развития миозита, в том числе случаи со смертельным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с целью обнаружения у них признаков и симптомов миозита. При возможном миозите пациентов необходимо контролировать на предмет признаков миокардита.

При появлении признаков и симптомов миозита требуется пристальный мониторинг, пациента безотлагательно направляют к врачу-специалисту для обследования и лечения.

Лечение атезолизумабом следует приостановить в случае развития миозита степени 2 или 3, при этом следует начать терапию кортикостероидами (1-2 мг/кг/сутки преднизолона или эквивалентного препарата). В случае если симптомы улучшаются до степени ≤ 1 , дозу кортикостероидов постепенно снижают с учетом клинических показаний. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено в том случае, если статус явления улучшается до степени ≤ 1 в течение 12 недель, а доза кортикостероидов была снижена до ≤ 10 мг перорального преднизолона или эквивалентного препарата в сутки. Лечение атезолизумабом следует полностью отменить в случае развития рецидивирующего миозита степени 4 или степени 3 либо в случае невозможности снижения дозы кортикостероида до уровня, эквивалентного ≤ 10 мг преднизолона в сутки в течение 12 недель после дебюта миозита.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции

Сообщалось об иммуноопосредованных тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая случаи синдрома Стивенса-Джонсона (СДС) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН) у пациентов, получавших атезолизумаб. Пациенты должны находиться под наблюдением при подозрении на серьезные кожные реакции, при этом следует исключить другие причины. При



подозрении на тяжелые кожные реакции пациенты должны быть направлены к специалисту для дальнейшей диагностики и лечения.

Исходя из тяжести нежелательной реакции, прием атезолизумаба следует прекратить при кожных реакциях 3 степени и следует начать лечение системными кортикостероидами в дозе 1-2 мг/кг/день преднизолона или его эквивалента. Лечение атезолизумабом может быть возобновлено, если состояние пациента улучшится до ≤ 1 степени в течение 12 недель, а кортикостероиды будут снижены до ≤ 10 мг преднизолона или его эквивалента в день. При кожных реакциях 4 степени лечение атезолизумабом следует полностью прекратить и назначить кортикостероиды.

Пациентам с подозрением на СДС или ТЭН прием атезолизумаба следует приостановить. При подтвержденном СДС или ТЭН прием атезолизумаба должен быть окончательно прекращен.

Следует проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении атезолизумаба у пациента, у которого ранее наблюдались тяжелые или опасные для жизни кожные нежелательные реакции при предшествующем лечении другими иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

Иммуноопосредованные перикардialные нарушения

При использовании атезолизумаба наблюдались перикардialные нарушения, включая перикардит, перикардialный выпот и тампонаду сердца, некоторые из которых приводили к летальному исходу (см. раздел 4.8). Необходимо наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов, указывающих на перикардialные нарушения.

При подозрении на перикардит 1 степени прием атезолизумаба следует полностью прекратить, а пациента направить к врачу-специалисту для дальнейшей диагностики и лечения в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

При подозрении на перикардит ≥ 2 степени следует приостановить лечение атезолизумабом и начать лечение системными кортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день преднизолона или его эквивалента и направить пациента к врачу-специалисту для дальнейшей диагностики и лечения в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. После установления диагноза перикардialные нарушения, лечение атезолизумабом следует полностью прекратить, если степень тяжести перикардialных нарушений ≥ 2 (см. раздел 4.2).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

У пациентов, получающих лечение препаратом атезолизумаб, сообщалось о случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). На ГЛГ может указывать атипичная клиническая картина или длительное течение синдрома высвобождения цитокинов. Пациентов следует наблюдать на предмет клинических признаков и симптомов ГЛГ. При подозрении на ГЛГ прием атезолизумаба следует полностью прекратить, а пациента направить к врачу-специалисту для дальнейшей диагностики и лечения.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

Учитывая механизм действия атезолизумаба, возможно возникновение других потенциальных иммуноопосредованных нежелательных реакций, включая неинфекционный цистит.

Следует проанализировать все подозреваемые иммуноопосредованные нежелательные реакции, чтобы исключить другие причины. Необходимо отслеживать появление признаков и симптомов

иммуноопосредованных нежелательных реакций у пациентов и, в зависимости от степени тяжести реакции, проводить лечение путем изменения медикаментозной терапии и назначения кортикостероидов в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел 4.2 и раздел 4.8).

Инфузионные реакции

При применении атезолизумаба отмечались инфузионные реакции (см. раздел 4.8).

В случае возникновения инфузионных реакций степени 1 или 2 необходимо уменьшить скорость инфузии или прервать терапию. Лечение атезолизумабом следует полностью прекратить у пациентов с инфузионными реакциями степени 3 или 4. Пациенты с инфузионными реакциями степени 1 или 2 могут продолжать лечение атезолизумабом под пристальным врачебным наблюдением; возможно проведение премедикации с использованием жаропонижающих и антигистаминных средств.

Меры предосторожности при отдельных заболеваниях

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

Перед началом лечения врач должен провести тщательную оценку рисков комбинированного применения атезолизумаба, бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина (см. раздел 4.8).

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

Нейтропения и периферические нейропатии, развивающиеся во время лечения атезолизумабом и наб-паклитакселом, могут быть обратимыми при прерывании лечения атезолизумабом и (или) наб-паклитакселом. Для получения информации о конкретных мерах предосторожности и противопоказаниях в отношении данного препарата лечащим врачам следует обратиться к общей характеристике лекарственного средства (ОХЛП) для наб-паклитаксела.

Применение атезолизумаба при уротелиальной карциноме у ранее нелеченных пациентов, которым противопоказана терапия цисплатином

Исходные и прогностические характеристики заболевания в популяции из Когорты 1 исследования IMvigor210 в целом были сопоставимы с показателями пациентов в клинике, для которых была невозможна терапия цисплатином, но допускалась комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина. Данных о подгруппе пациентов, для которых какая-либо химиотерапия невозможна в принципе, недостаточно; по этой причине у таких пациентов атезолизумаб следует применять с осторожностью, после тщательной оценки соотношения пользы и рисков на индивидуальной основе.

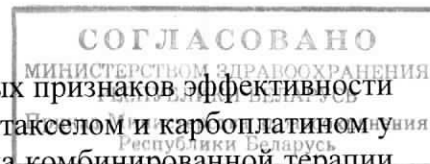
Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином

Пациенты с НМРЛ, у которых по результатам лучевой диагностики наблюдались выраженная инфильтрация опухоли в крупные сосуды грудной клетки или наличие явных полостей распада в области очаговых поражений легких, были исключены из опорного клинического исследования IMpower150 после нескольких случаев развития легочного кровотечения с летальным исходом, которое является известным фактором риска терапии бевацизумабом.

По причине отсутствия данных в указанных совокупностях атезолизумаб следует использовать с осторожностью после тщательной оценки соотношения пользы/риск для конкретного пациента.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у пациентов с EGFR-положительным НМРЛ, после прогрессирования на комбинированной терапии эрлотинибом и бевацизумабом.

9285 - 2023



Данные исследования IMpower150 не показали статистически значимых признаков эффективности атезолизумаба при применении в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у пациентов с EGFR-положительным НМРЛ, после прогрессирования на комбинированной терапии эрлотинибом и бевацизумабом.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом при ГЦК

Данные о пациентах с ГЦК с заболеванием печени класса В по классификации Чайлд-Пью, получающих терапию атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом, очень ограничены, тогда как данных о пациентах с ГЦК с заболеванием печени класса С по классификации Чайлд-Пью в настоящее время не имеется.

У пациентов, получающих терапию бевацизумабом, наблюдается повышенный риск развития кровотечения, а у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), получающих терапию атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом, были зарегистрированы случаи тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, включая случаи со смертельным исходом. У пациентов с ГЦК до начала комбинированной терапии атезолизумабом и бевацизумабом необходимо провести скрининг на предмет наличия и последующее лечение варикозного расширения вен пищевода в соответствии с клинической практикой. У пациентов с кровотечением 3-ей или 4-ой степени тяжести на фоне комбинированной терапии, использование бевацизумаба следует полностью прекратить. См. общую характеристику лекарственного препарата для бевацизумаба.

На фоне терапии атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом может возникнуть сахарный диабет. Врачам следует осуществлять мониторинг уровня глюкозы в крови до начала и периодически в период терапии атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом по клиническим показаниям.

Использование атезолизумаба в качестве монотерапии для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого в качестве препарата первой линии

Врачам следует учитывать отсроченное начало действия атезолизумаба перед началом терапии первой линии в качестве монотерапии у пациентов с НМРЛ. При применении атезолизумаба наблюдалось более высокое количество смертей в течение 2,5 месяцев после рандомизации с последующим улучшением долгосрочной выживаемости по сравнению с химиотерапией. Не удалось выявить никаких конкретных факторов, связанных с ранней смертью (см. раздел 5.1).

Пациенты, исключенные из клинических исследований

Пациенты со следующими заболеваниями не допускались к участию в клинических исследованиях: аутоиммунные заболевания в анамнезе, пневмонит в анамнезе, симптомные метастазы в головном мозге, ВИЧ, гепатит В или гепатит С, значимое сердечно-сосудистое заболевание и пациенты с недостаточной гематологической функцией и функцией органа-мишени. Также из исследований были исключены пациенты, которым в течение 28 дней до начала набора вводилась живая ослабленная вакцина; в течение 4 недель - системные иммуностимулирующие препараты и в течение 2 недель - системные иммунодепрессанты; в течение 2 недель до начала лечения - терапевтические дозы антибиотиков перорально или внутривенно.

Памятка для пациентов

Все лица, назначающие препарат Тецентрик, должны быть ознакомлены с Информацией для врачей и Протоколом ведения больного. Врач, назначающий лечение, должен обсудить риски

терапии препаратом Тецентрик с пациентом. Пациенту следует предоставить Памятку для пациента с указаниями постоянно иметь ее с собой.

9285 - 2023



4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Официальные фармакокинетические исследования взаимодействий с атезолизумабом не проводились. Поскольку атезолизумаб выводится из системы кровообращения посредством катаболизма, не ожидается возникновения межлекарственных взаимодействий.

Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии атезолизумабом по причине возможной интерференции с фармакодинамической активностью и эффективностью атезолизумаба. Тем не менее, системные кортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут использоваться для устранения иммуноопосредованных нежелательных реакций после того, как курс терапии атезолизумабом был начат (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Применение у женщин детородного возраста

Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции в ходе терапии атезолизумабом и в течение 5 месяцев после ее окончания.

Беременность

Данные об использовании атезолизумаба у беременных женщин отсутствуют. Не проводились исследования влияния атезолизумаба на развитие плода и репродуктивную функцию. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 на мышинной модели беременности может привести к иммуноопосредованному отторжению развивающегося плода, что ведет к его гибели (см. раздел 5.3). Данные результаты указывают на наличие потенциального риска того, что применение атезолизумаба в период беременности, исходя из механизма действия препарата, может причинить вред плоду, в том числе повышать частоту выкидышей и мертворождения.

Известно, что иммуноглобулины человека G1 (IgG1) проходят сквозь плацентарный барьер, а атезолизумаб является IgG1; таким образом, есть вероятность передачи препарата от матери к развивающемуся плоду.

Атезолизумаб не следует использовать в период беременности, если только клиническое состояние беременной женщины не требует проведения такого рода терапии.

Кормление грудью

Не известно, выделяется ли атезолизумаб с грудным молоком. Атезолизумаб является моноклональным антителом, ожидается его присутствие в молозиве и в небольшом количестве в грудном молоке. Нельзя исключать наличие риска для новорожденных/младенцев. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Тецентрик, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Клинические данные о возможном влиянии атезолизумаба на фертильность отсутствуют. Исследования репродуктивной и эмбриональной токсичности атезолизумаба не проводились; тем не менее, на основании данных 26-недельного исследования токсичности повторной дозы установлено, что атезолизумаб влияет на менструальный цикл при расчетном значении AUC, примерно в 6 раз превышающем AUC у пациентов, принимающих рекомендованную дозу

препарата, при этом данный эффект носит обратимый характер (см. раздел 5.3). Влияние на мужскую репродуктивную функцию отсутствует.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тецентрик оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, испытывающим утомляемость, рекомендовано воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до исчезновения симптомов (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность атезолизумаба в виде монотерапии основана на обобщенных данных, полученных у 4 739 пациентов, страдающих различными типами опухолей. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями ($>10\%$) были усталость (29,9%), пониженный аппетит (20,0%), сыпь (20,0%), тошнота (19,4%), диарея (18,4%), лихорадка (18,3%), кашель (18,1%), боль в суставах (16,6%), одышка (16,4%), зуд (13,7%), слабость (12,9%), боль в спине (12,5%), рвота (11,9%), инфекция мочевыводящих путей (11,1%), головная боль (10,5%).

Оценка безопасности атезолизумаба, назначаемого в комбинации с другими лекарственными средствами, проводилась среди 4535 пациентов с различными типами опухоли. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) были анемия (36,8%), нейтропения (36,6%), тошнота (35,5%), утомляемость (33,1%), алоpecia (28,1%), сыпь (27,8%), диарея (27,6%), тромбоцитопения (27,1%), запор (25,8%), снижение аппетита (24,7%) и периферическая нейропатия (24,4%).

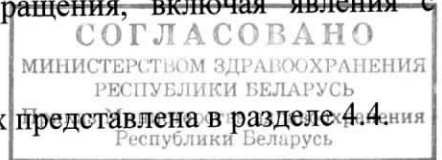
Применение атезолизумаба в адъювантной терапии НМРЛ

Профиль безопасности атезолизумаба при применении для адъювантной терапии в популяции пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (IMpower010), в целом, соответствовал общему совокупному профилю безопасности при применении в виде монотерапии распространенной злокачественной опухоли. Однако частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций на атезолизумаб в популяции IMpower010 составила 51,7% по сравнению с 38,4% в объединенной популяции пациентов, получающих монотерапию по поводу распространенного заболевания. Не было выявлено новых иммуноопосредованных нежелательных реакций при проведении адъювантной терапии.

Применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином

В исследовании терапии первой линии НМРЛ (IMpower150) более высокая общая частота возникновения нежелательных реакций отмечалась при четырехкомпонентном режиме терапии атезолизумабом, бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином по сравнению с терапией атезолизумабом, паклитакселом и карбоплатином, включая нежелательные явления степени 3 и 4 (63,6% по сравнению с 57,5%), явления степени 5 (6,1% по сравнению с 2,5%), нежелательные явления, представляющие особый интерес, при применении атезолизумаба (52,4% по сравнению с 48,0%), а также нежелательные явления, ставшие причиной отмены любого из исследуемых препаратов (33,8% по сравнению с 13,3%). Тошнота, диарея, стоматит, утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек, снижение аппетита, снижение массы тела, артериальная гипертензия и протеинурии регистрировались с большей частотой (разница $\geq 5\%$ у пациентов, получающих атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Среди других клинически значимых нежелательных явлений, которые с большей частотой возникали в группе атезолизумаба, бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина, были носовое

9285 - 2023



кровотечение, кровохаркание и нарушение мозгового кровообращения, включая явления с летальным исходом.

Более подробная информация о серьезных нежелательных реакциях представлена в разделе 4.4.

Табличный список нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены по системно-органным классам Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA) и категориям частоты в таблице 3 для атезолизумаба, принимаемого в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Известно, что нежелательные лекарственные реакции, возникающие при раздельном применении атезолизумаба или химиотерапии, могут развиваться при одновременном использовании данных препаратов, даже если соответствующие реакции не были зарегистрированы в ходе клинических исследований с применением комбинированной терапии. Использовались следующие категории частоты: 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 ($< 1/10000$). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Таблица 3: Краткая информация о нежелательных реакциях у пациентов, получавших терапию атезолизумабом

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО

пациентов, получавших

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Монотерапия атезолизумабом		Атезолизумаб в комбинированной терапии
Инфекции и инвазии		
Очень часто	Инфекции мочеполовой системы ^a	Инфекция легкого ^b
Часто		Сепсис ^{aj}
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто		Анемия, тромбоцитопения ^d , нейтропения ^e , снижение числа лейкоцитов ^f
Часто	Тромбоцитопения ^d	Снижение числа лимфоцитов ^g
Редко	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы		
Часто	Инфузионная реакция ^h	Инфузионная реакция ^h
Эндокринные нарушения		
Очень часто		Гипотиреоз ⁱ
Часто	Гипотиреоз ⁱ , гипертиреоз ^j	Гипертиреоз ^j
Нечасто	сахарный диабет ^k , надпочечниковая недостаточность ^l , гипофизит ^m	гипофизит ^m
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто	Снижение аппетита	Снижение аппетита
Часто	Гипокалиемия ^{ac} , гипонатриемия ^{af} , гипергликемия	Гипокалиемия ^{ac} , гипонатриемия ^{af} , гипомагниемия ⁿ
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Головная боль	Периферическая нейропатия ^o , головная боль
Часто		Обморок, головокружение
Нечасто	Синдром Гийена-Барре ^p , менингоэнцефалит ^q	
Редко	Миастенический синдром ^r , паралич лицевого нерва, миелит	паралич лицевого нерва
Нарушения со стороны глаз		
Редко	Увеит	
Нарушения со стороны сердца		
Часто	Перикардальные нарушения ^{ao}	
Нечасто		Перикардальные нарушения ^{ao}
Редко	Миокардит ^s	
Нарушения со стороны сосудов		
Очень часто		Гипертензия ^{ai}

Часто	Снижение артериального давления	9285 - 2023
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто	Кашель, одышка	Одышка, кашель, назофарингит ^{am}
Часто	Пневмонит ^t , гипоксия ^{ag} , назофарингит ^{am}	Дисфония
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	Тошнота, рвота, диарея ^u	Тошнота, рвота, диарея ^u , запор
Часто	Боль в животе, колит ^v , дисфагия, боль в ротоглотке ^w , сухость во рту	Стоматит, извращение вкуса
Нечасто	Панкреатит ^x	
Редко	Целиакия	Целиакия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Часто	Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, гепатит ^y	Повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Сыпь ^z , зуд	Сыпь ^z , зуд, алопеция ^{ah}
Часто	Сухость кожи	
Нечасто	Тяжелые кожные реакции ^{ak} , псориаз ^{an} ,	Тяжелые кожные реакции ^{ak} , псориаз ^{an} ,
Редко	Пемфигиоид	Пемфигиоид
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Очень часто	Артралгия, боль в спине	Артралгия, боль в мышцах и костях ^{aa} , боль в спине
Часто	Боль в мышцах и костях ^{aa}	
Нечасто	Миозит ^{ab}	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Часто	Повышение уровня креатинина в крови ^c	Протеинурия ^{ac} , повышение уровня креатинина в крови ^c
Нечасто	Нефрит ^{ad}	
Неизвестно	Неинфекционный цистит ^{al}	
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Гипертермия, повышенная утомляемость, астения	Гипертермия, повышенная утомляемость, астения, периферический отек
Часто	Гриппоподобный синдром, озноб	
Исследования		
Часто		Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

- ^a сообщения включали инфекции мочевыводящего тракта, цистит, пиелонефрит, инфекции мочевыводящего тракта, бактериальные инфекции мочевыводящего тракта, инфекции почек, острый пиелонефрит, хронический пиелонефрит, пиелит, ренальный абсцесс, стрептококковые инфекции мочевыводящего тракта уретрит, грибковые инфекции мочевыводящего тракта, инфекции мочевыводящего тракта, вызванные бактериями рода *Pseudomonas*.
- ^b Сообщения включают пневмонию, бронхит, инфекцию нижних дыхательных путей, инфекционный плевральный выпот, трахеобронхит, атипичную пневмонию, абсцесс легкого, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни дыхательных путей, параканкрозную пневмонию, пиопневмоторакс, плевральную инфекцию, послеоперационную пневмонию.
- ^c сообщения включали повышение уровня креатинина в крови, гиперкреатинемия
- ^d сообщения включали тромбоцитопению и снижение числа тромбоцитов.
- ^e сообщения включали нейтропению, снижение числа нейтрофилов, фебрильную нейтропению, нейтропенический сепсис, гранулоцитопению.
- ^f сообщения включали снижение количества лейкоцитов и лейкопению.
- ^g сообщения включали лимфопению, снижение количества лимфоцитов
- ^h сообщения включали инфузионные реакции, синдром высвобождения цитокинов, гиперчувствительность, анафилаксию.
- ⁱ сообщения включали аутоиммунный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, патологическая концентрация тиреотропного гормона, снижение активности тиреотропного гормона в крови, повышение активности тиреотропного гормона в крови, синдром эутиреоидной слабости, зоб, гипотиреоз, микседема, заболевания щитовидной железы, патологические результаты при оценке функций щитовидной железы, тиреоидит, острый тиреоидит, снижение концентрации тироксина, снижение концентрации свободного тироксина, повышение концентрации свободного тироксина, повышение концентрации тироксина, снижение концентрации трийодтиронина, патологическая концентрация свободного трийодтиронина, снижение концентрации свободного трийодтиронина, повышение концентрации свободного трийодтиронина, бессимптомный тиреоидит, хронический тиреоидит.
- ^j сообщения включали гипертиреоз, диффузный токсический зоб, эндокринную офтальмопатию, экзофтальм.
- ^k сообщения включали сахарный диабет, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз и кетоацидоз.
- ^l Сообщения включают недостаточность надпочечников, пониженный уровень адренокортикотропного гормона в крови, дефицит глюкокортикоидов, первичную недостаточность надпочечников и вторичную недостаточность коры надпочечников.
- ^m сообщения включали гипофизит, гипопитуитаризм, вторичная адренокортикальная недостаточность, нарушение температурной регуляции.
- ⁿ сообщения включали гипомагниемия, снижение уровня магния в крови
- ^o сообщения включали периферическую нейропатию, аутоиммунную нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию, полинейропатию, опоясывающий лишай, периферическую двигательную нейропатию, невралгическую амиотрофию, периферическую сенсорно-моторную нейропатию, токсическую нейропатию, аксональную нейропатию, пояснично-крестцовую плексопатию, нейропатическую артропатию и инфекцию периферических нервов, неврит, иммуноопосредованная невропатия
- ^p сообщения включали синдром Гийена-Барре и демиелинизирующую полинейропатию.
- ^q сообщения включали энцефалит, аутоиммунный энцефалит, менингит, светобоязнь.
- ^r сообщения включали миастению гравис.
- ^s Сообщения включают миокардит, аутоиммунный миокардит и иммуноопосредованный миокардит.
- ^t Сообщения включают пневмонит, инфильтрацию легких, бронхиолит, иммуноопосредованный пневмонит, интерстициальную легочную болезнь, альвеолит, затемнение в легких, токсические эффекты со стороны легких, лучевой пневмонит
- ^u сообщения включали диарею, частые дефекации и усиление желудочно-кишечной моторики, кровавую диарею, усиление двигательной активности желудочно-кишечного тракта.
- ^v сообщения включали колит, аутоиммунный колит, ишемический колит, микроскопический колит, язвенный колит, воспаление в отключенной кишке, иммуноопосредованный энтероколит.
- ^w сообщения включали боль в ротоглотке, дискомфорт в ротоглотке и раздражение горла.
- ^x сообщения включали аутоиммунный панкреатит, панкреатит, острый панкреатит, увеличение активности липазы и амилазы.
- ^y сообщения включали асцит, аутоиммунный гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, острый гепатит, токсический гепатит, гепатотоксичность, нарушение функции печени, лекарственно-индуцированное повреждение печени, печеночную недостаточность, жировой гепатоз, очаговое поражение печени, кровотечение варикозных вен пищевода, варикозное расширение вен пищевода.
- ^z сообщения включали акне, пустулезные акне, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативный генерализованный дерматит, лекарственный дерматит, экзему, инфекционную экзему, эритему, мультиформную эритему, сыпь на коже век, эксфолиативную сыпь, фолликулит, фурункул, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пемфигоид, сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь, макулезно-папулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь, везикулярную сыпь, себорейный дерматит, дерматит мошонки, шелушение кожи, токсическое поражение кожи, язву кожных покровов, токсический эпидермальный некролиз, токсикодермию.
- ^{aa} сообщения включали боль в мышцах и костях, миалгию, боль в костях.
- ^{ab} сообщения включали миозит, рабдомиолиз, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, мышечный абсцесс, наличие миоглобина в моче.

- ^{ac} сообщения включали протеинурию, наличие белка в моче, гемоглобинурию, патологические изменения мочи, нефротический синдром, альбуминурию.
- ^{ad} сообщения включали нефрит, нефрит с пурпурой Шенлейна-Геноха.
- ^{ae} сообщения включали гипокалиемию и снижение уровня калия в крови.
- ^{af} сообщения включали гипонатриемию и снижение уровня натрия в крови.
- ^{ag} сообщения включали гипоксию, снижение насыщения кислородом.
- ^{ah} сообщения включали алопецию, мадароз, очаговую алопецию, тотальную алопецию и гипотрихоз.
- ^{ai} сообщения включали гипертензию, повышение артериального давления, гипертонический криз, повышение систолического давления, диастолическую гипертензию, неадекватный контроль артериального давления, гипертоническую ретинопатию, гипертоническую нефропатию, первичную артериальную гипертензию, ортостатическую гипертензию.
- ^{aj} сообщения включали сепсис, септический шок, уросепсис, нейтропенический сепсис, легочный сепсис, бактериальный сепсис, клебсиеллезный сепсис, абдоминальный сепсис, кандидозный сепсис, эшерихиеский сепсис, псевдомонадный сепсис, стафилококковый сепсис.
- ^{ak} включает сообщения о буллезном дерматите, эксфолиативной сыпи, мультиформной эритеме, генерализованном эксфолиативном дерматите, токсической кожной сыпи, синдроме Стивенса-Джонсона, лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами, токсическом эпидермальном некролизе, кожном васкулите.
- ^{al} Сообщения включают неинфекционный цистит и иммуноопосредованный цистит.
- ^{am} Сообщения включают назофарингит, заложенность носа и ринорею.
- ^{an} Сообщения включают псориаз, псориазоподобный дерматит и каплевидный псориаз.
- ^{ao} Сообщения включают перикардит, перикардальный выпот, тампонаду сердца и констриктивный перикардит

Описание отдельных нежелательных реакций

Представленные ниже данные отражают информацию о существенных нежелательных лекарственных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований при применении атезолизумаба в качестве монотерапии (см. раздел 5.1). Подробная информация о важных нежелательных лекарственных реакциях на атезолизумаб, принимаемый в составе комбинированной терапии, предоставляется при наличии клинически значимых отличий при сравнении с монотерапией данным препаратом. Указания по лечению данных нежелательных лекарственных реакций описаны в разделах 4.2 и 4.4.

Иммуноопосредованный пневмонит

Случаи развития пневмонита наблюдались у 2.9% (138/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в виде монотерапии. У двух из 138 пациентов развились нежелательные явления с летальным исходом. Средний период времени до начала развития заболевания составил 4.0 месяца (от 3 дней до 29.8 месяцев). Средняя продолжительность заболевания составила 1.8 месяца (от 1 дня до 27,8 + месяцев; + обозначает цензурированный показатель). Вследствие пневмонита 32 (0.7%) пациентам пришлось прекратить терапию атезолизумабом. Случаи развития пневмонита, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у 1.7% (80/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.

Иммуноопосредованный гепатит

Случаи развития гепатита наблюдались у 1.7% (81/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. У двух из 81 пациентов отмечался летальный исход. Средний период времени до начала развития заболевания составил 1.9 месяцев (от 6 дней до 18.8 месяцев). Средняя продолжительность заболевания составила 1.9 месяцев (от 1 дней до 32.4+ месяцев; + обозначает цензурированный показатель). Вследствие гепатита 16 (0.3%) пациентам пришлось прекратить терапию атезолизумабом. Случаи развития гепатита, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у 0.6% (27/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.

Иммуноопосредованный колит

Случаи развития колита наблюдались у 1.2 % (59/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. Средний период времени до начала развития заболевания составил 4.9 месяцев (от 15 дней до 17.2 месяцев). Средняя продолжительность заболевания составила 1.4 месяцев (от 3 дня

до 50.2 + месяцев; + обозначает цензурированный показатель). Вследствие колита 22 (0.5%) пациентам пришлось прекратить терапию атезолизумабом. Случаи развития колита, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у 0.6% (27/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.



Иммуноопосредованные эндокринопатии

Заболевания щитовидной железы

Случаи развития гипотиреоза наблюдались у 8.4% (400/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. Средний период времени до начала развития заболевания составил 4.2 месяцев (от 1 дня до 34.5 месяцев). Случаи развития гипертиреоза наблюдались у 17.4% (86/495) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии в адъюванте НМРЛ. Средний период времени до начала развития заболевания составил 4.0 месяца (от 22 дней до 11.8 месяцев).

Гипертиреоз развился у 2.4% (114/4 739) пациентов, которые получали атезолизумаб в виде монотерапии. Медиана времени до начала развития явления составила 2.76 месяца (диапазон: от 1 дня до 24.3 месяцев). Гипертиреоз развился у 6,5% (32/495) пациентов, которые получали атезолизумаб в виде монотерапии для адъювантной терапии НМРЛ. Медиана времени до развития нежелательного явления составила 2.8 месяца (диапазон: от 1 дня до 9.9 месяцев).

Надпочечниковая недостаточность

Случаи развития недостаточности надпочечников наблюдались у 0.5% (23/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. Средний период времени до начала развития заболевания составил 6.3 месяцев (от 3 дней до 21.4 месяцев). Надпочечниковая недостаточность стала причиной отмены атезолизумаба у 5 (0.1%) пациентов. Надпочечниковая недостаточность, при которой потребовалось применение кортикостероидов, развилась у 0.4% (19/4 739) пациентов, получающих атезолизумаб в виде монотерапии.

Гипофизит

Случаи развития гипофизита наблюдались у < 0.2% (9/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в режиме монотерапии. Медиана времени до проявления признаков гипофизита составляла 5.3 месяца (диапазон: от 21 дней до 13.7 месяца). Шести пациентам (0.1 %) потребовалось применение глюкокортикостероидов и одному (<0.1%) пациенту – отмена терапии атезолизумабом.

Случаи развития гипофизита наблюдались у 1.4% (15/1 093) пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с паклитакселом с последующим назначением атезолизумаба, высоких доз доксорубицина или эпирубицина и циклофосфамида. Среднее время до начала заболевания составило 3,8 месяца (диапазон: от 2,4 до 10,7 месяцев). Одиннадцати пациентам (1.0 %) потребовалось применение кортикостероидов. Лечение атезолизумабом было прекращено у 7 (0.6%) пациентов.

Случаи развития гипофизита наблюдались у 0.8 % (3/393) пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Средний период времени до начала развития заболевания составил 7.7 месяцев (диапазон: от 5.0 до 8.8 месяцев). У двух пациентов возникла необходимость применения кортикостероидов.

Случаи развития гипофизита наблюдались у 0.4% (2/473) пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином. Средний период времени до начала развития заболевания составил 5.2 месяцев (диапазон: от 5.1 до 5.3 месяцев). У двух пациентов возникла необходимость применения кортикостероидов.

Сахарный диабет

9285 - 2023

Случаи развития сахарного диабета наблюдались у 0.5% (26/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии. Средний период времени до начала развития заболевания составил 5.4 месяцев (от 3 дней до 29.0 месяцев). Вследствие сахарного диабета у < 0.1% (3/4 739) пациентов пришлось прекратить терапию атезолизумабом.

Случаи развития сахарного диабета наблюдались у 2.0 % (10/493) пациентов с ГЦК, получавших атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом. Медианный период времени до возникновения заболевания составил 4.4 месяца (диапазон: от 1.2 до 8.3 месяца). Случаи развития сахарного диабета к прекращению терапии атезолизумабом не привели.

Иммуноопосредованный менингоэнцефалит

Случаи развития менингоэнцефалита наблюдались у 0.5 % (22/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. Средний период времени до начала развития заболевания составил 16 дней (от 1 дня до 12.5 месяцев). Средняя продолжительность заболевания составила 24 дня (от 6 дней до 14.5+ месяцев; + обозначает цензурированный показатель).

Случаи развития менингоэнцефалита, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у 0.3 % (12/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, и восьми (0.2%) пациентам пришлось прекратить терапию данным препаратом.

Иммуноопосредованные нейропатии

Синдрома Гийена-Барре и демиелинизирующая полинейропатия

Случаи развития синдрома Гийена-Барре и демиелинизирующей полинейропатии наблюдались у 0.1% (6/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии. Средний период времени до начала развития заболеваний составил 4.1 месяцев (от 18 дней до 8.1 месяцев). Средняя продолжительность заболеваний составила 8.0 месяцев (от 18 дней до 24.5 месяцев; + обозначает цензурированный показатель). Вследствие синдрома Гийена-Барре 1 пациенту (<0.1 %) пришлось прекратить терапию атезолизумабом. Случаи развития синдрома Гийена-Барре, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у <0.1 % (3/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.

Иммуноопосредованные паралич лицевого нерва

Случаи развития паралич лицевого нерва наблюдались у <0.1%(1/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии. Средний период времени до начала развития заболевания составил 29 дней. Средняя продолжительность составила 1.1 месяц. Случай не потребовал назначения кортикостероидов и не привел к отмене терапии атезолизумабом.

Иммуноопосредованный миелит

Случаи развития миелита наблюдались у <0.1%(1/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии. Средний период времени до начала развития заболевания составил 3 дня.

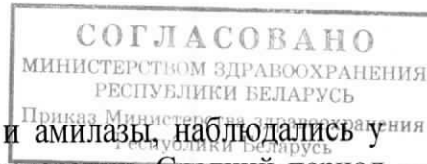
Случай потребовал назначения кортикостероидов, но не привел к отмене терапии атезолизумабом

Миастенический синдром

Случаи развития миастении наблюдались у <0.1 % (1/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумаб. Средний период времени до начала развития заболевания составил 1.2 месяца.

Иммуноопосредованный панкреатит

9285 - 2023



Случаи развития панкреатита, включая повышение уровней липазы и амилазы, наблюдались у 0.8% (32/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в качестве монотерапии. Средний период времени до начала развития заболевания составил 5.5 месяцев (от 1 дней до 24.8 месяцев). Средняя продолжительность заболеваний составила 1 месяц (от 3 дней до 40,4+ месяцев; + обозначает цензурированный показатель). Вследствие панкреатита 3 (<0.1%) пациентам пришлось прекратить терапию атезолизумабом. Случаи развития панкреатита, лечение которого потребовало применения кортикостероидов, отмечались у 0.1% (7/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.

Иммуноопосредованный миокардит

Миокардит развился у < 0.1% (4/4 739) пациентов, которые получали атезолизумаб в виде монотерапии. У одного из 4 пациентов с адъювантным НМРЛ развилось нежелательное явление с летальным исходом. Медиана времени до начала развития явления составила 3.4 месяца (диапазон: 1.5–4.9 месяца). Медианная продолжительность равнялась 15 дням (диапазон: от 12 дней до 2.8 месяцев). Миокардит стал причиной прекращения приема атезолизумаба у 3 (< 0.1%) пациентов. Двум (<0.1%) пациентам потребовались кортикостероиды.

Иммуноопосредованный нефрит

Случаи развития нефрита наблюдались у 0.2% (11/4 739) пациентов, получавших атезолизумаб в монорежиме. Медиана времени до проявления признаков нефрита составила 5.1 месяцев (диапазон: от 3 дней до 17.5 месяца). Случаи развития нефрита привели к прекращению терапии атезолизумабом у 5 (0.1%) пациентов. Пяти (<0.1%) пациентам потребовалась терапия кортикостероидами.

Иммуноопосредованный миозит

Миозит развился у 0.5% (20/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом. Медиана времени до развития явления составляла 3.5 месяца (диапазон: от 12 дней до 11.5 месяцев). Медиана продолжительности явления составляла 3.2 месяца (диапазон: от 9 дней до 51.1 + месяцев; + подразумевает цензурированное значение). Миозит привел к отмене лечения атезолизумабом у 6 (0.1%) пациента. Для семи (0.1%) пациентов потребовалось использование кортикостероидов.

Иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR) возникли у 0.6% (30/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом. У одного из 30 пациентов наступил смертельный исход. Среднее время до начала реакции было 4.8 месяца (диапазон: от 3 дней до 15.5 месяцев). Средняя продолжительность составила 2.4 месяца (диапазон: 1 день до 37.5+ месяцев; + обозначает цензурированное значение). SCAR привел к отмене атезолизумаба у 3 пациентов (<0.1% пациентов). SCAR, требующие применения системных кортикостероидов, встречались в 0.2% (9/4 739) случаев заболевания среди пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом.

Иммуноопосредованные перикардialные нарушения

Перикардialные нарушения отмечались у 1.0% (48/4 739) пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом. Среднее время до развития перикардialных нарушений составила 1.4 месяца (диапазон: от 6 дней до 17.5 месяцев). Средняя продолжительность составила 1.4 месяца (диапазон: 1 день до 51.5 + месяцев; + обозначает цензурированное значение). Отмена терапии препаратом Тецентрик вследствие развития перикардialных нарушений отмечалась у 3

пациентов (<0.1%). Перикардialные нарушения, требующие глюкокортикостероидов, были зарегистрированы у 0.1% (7/4 739) пациентов



Эффекты ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Во время лечения другими ингибиторами контрольных точек сообщалось о следующих нежелательных реакциях, которые также могли возникнуть во время лечения атезолизумабом: экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Иммуногенность

В ходе многочисленных исследований фазы II и III у 13.1–54.1% пациентов во время лечения появились антитела к лекарственному препарату (ADA). Пациенты, у которых во время лечения появились ADA, отличались в целом более слабым здоровьем и менее благоприятной картиной заболевания в исходный момент времени. Такой дисбаланс показателей состояния здоровья и характеристик заболевания на исходном уровне может осложнять интерпретацию результатов анализа данных по фармакокинетике (ФК), эффективности и безопасности. Были проведены исследовательские анализы с поправкой на дисбаланс исходных показателей состояния здоровья и характеристик заболевания для оценки влияния ADA на эффективность лечения. Данные анализы не исключали возможное уменьшение эффективности лечения у пациентов, у которых появились ADA, по сравнению с пациентами, у которых не было ADA. Медиана времени до появления ADA варьировалась от 3 до 5 недель.

Исходя из объединенных наборов данных пациентов, которые получали атезолизумаб в виде монотерапии (N=3 460) и в составе комбинированной терапии (N=2 285), в ADA-положительной популяции отмечались следующие показатели частоты возникновения нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с ADA-отрицательной популяцией, соответственно: НЯ степени 3–4 46.2% по сравн. с 39.4%, серьезные нежелательные явления (СНЯ) 39.6% по сравн. с 33.3%, НЯ, ставшие причиной прекращения терапии 8.5% по сравн. с 7.8% (при монотерапии); НЯ степени 3–4: 63.9% по сравн. с 60.9%, СНЯ 43.9% по сравн. с 35.6%, НЯ, ставшие причиной прекращения терапии 22.8% по сравн. с 18.4% (при комбинированной терапии). Однако, имеющиеся данные не позволяют сделать однозначные выводы о возможных тенденциях в возникновении нежелательных явлений.

Дети

УК, НМРЛ, МРЛ, ТНРМЖ, ГЦК

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).

Альвеолярная саркома мягких тканей

Безопасность лекарственного препарата Тецентрик была оценена у 47 взрослых и двоих детей, включенных в исследование ML39345 (см. раздел 5.2). Взрослые получали лекарственный препарат Тецентрик в дозе 1 200 мг каждые 3 недели, а дети получали препарат в дозе от 15 мг/кг до максимальной дозы 1 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания либо развития недопустимых токсических эффектов. Средняя продолжительность получения лекарственного препарата Тецентрик составила 8,9 месяцев (от 1 до 40 месяцев).

Серьезные нежелательные реакции возникли у 41% пациентов, получавших лекарственный препарат Тецентрик. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (> 2%) были патологическая усталость, боль в конечностях, легочное кровотечение и пневмония (по 4,1%).

Временное прекращение терапии лекарственным препаратом Тецентрик вследствие нежелательных реакций было зарегистрировано у 35% пациентов. Наиболее частыми

нежелательными реакциями ($\geq 3\%$), приводившими к временному прекращению терапии препаратом, были пневмонит и боль в конечностях (по 4,1%).

В таблицах 4 и 5 приводится краткое описание нежелательных реакций и отклонений лабораторных показателей от нормы, зарегистрированных в рамках исследования ML39345.

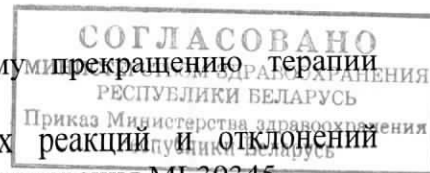


Таблица 4. Нежелательные реакции, развившиеся у $\geq 15\%$ пациентов с АСМТ, получающих Тецентрик в ML39345

Нежелательная реакция	ТЕЦЕНТРИК N = 49	
	Все степени тяжести (%)	Степени 3–4 (%)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Патологическая усталость	55	2
Пирексия	25	2
Гриппоподобное заболевание	18	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Тошнота	43	0
Рвота	37	0
Запор	33	0
Диарея	27	2
Боль в животе ¹	25	0
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	22	2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель ²	45	0
Одышка	33	0
Аллергический ринит	16	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Скелетно-мышечная боль ³	67	8
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь ⁴	47	2
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	43	4
Головокружение ⁵	29	4
Нарушения со стороны сосудов		
Артериальная гипертензия	43	6
Кровотечение ⁶	29	2
Нарушения психики		
Бессонница	27	0
Тревожность	25	0
Нарушения со стороны сердца		
Аритмия ⁷	22	2
Нарушения со стороны эндокринной системы		
Гипотиреоз ⁸	25	0
Лабораторные и инструментальные данные		
Снижение массы тела	18	0
Увеличение массы тела	16	6

Степень тяжести устанавливается в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI CTCAE) вер. 4.0.

1. Сообщения включают боль в животе и боль в верхней части живота.
2. Сообщения включают кашель, синдром кашля верхних дыхательных путей и продуктивный кашель.
3. Сообщения включают артралгию, боль в конечностях, миалгию, несердечную боль в груди, боль в шее, скелетно-мышечную боль в груди и боль в спине.
4. Сообщения включают макуло-папулезную сыпь, угревой дерматит, экзему, шелушение кожи и лекарственную сыпь.
5. Сообщения включают вертиго и головокружение.
6. Сообщения включают легочное кровотечение, кровохарканье, конъюнктивальное кровотечение, носовое кровотечение, гематурию, кровотечение из прямой кишки и кровотечение из гортани.
7. Сообщения включают фибрилляцию предсердий, синусовую брадикардию, желудочковую тахикардию и

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

синусовую тахикардию.

8. Сообщения включают гипотиреоз и повышение уровня тиреотропного гормона в крови.

Таблица 5. Случаи отклонения лабораторных показателей от нормы, где наблюдалось ухудшение по сравнению с показателями на момент начала исследования, возникшие у $\geq 20\%$ пациентов с АСМТ, получавших лекарственный препарат ТЕЦЕНТРИК в рамках исследования ML39345

Отклонение лабораторного показателя от нормы ¹	ТЕЦЕНТРИК ²	
	Все степени тяжести (%)	Степени 3–4 (%)
Общий анализ крови		
Снижение уровня гемоглобина	63	0
Снижение уровня тромбоцитов	27	0
Повышение уровня тромбоцитов	29	0
Биохимический анализ крови		
Повышение уровня щелочной фосфатазы	29	0
Снижение уровня амилазы	40	0
Повышение уровня амилазы	20	20
Снижение уровня билирубина	49	0
Снижение уровня кальция	47	0
Повышение уровня кальция	25	14
Снижение уровня глюкозы	33	0
Повышение уровня глюкозы	78	0
Снижение уровня глюкозы (натошак)	25	0
Снижение уровня магния	21	0
Повышение уровня магния	26	26
Повышение уровня АСТ	39	2
Повышение уровня АЛТ	33	2
Снижение уровня натрия	43	0
Повышение уровня липазы	25	25

¹ Лабораторные исследования, в отношении которых критерии определения степени тяжести согласно NCI CTCAE не установлены, также включались в оценку в рамках категории «Все степени тяжести»; при этом оценка выполнялась посредством сравнения с соответствующими лабораторными нормальными диапазонами.

² Знаменатели, используемые для расчета показателя, варьировались от 4 до 49 для всех представляющих интерес исследований, в зависимости от количества пациентов, для которых имеется показатель на момент начала исследования и хотя бы один результат лабораторного исследования за период проведения исследования.

Пациенты пожилого возраста

В целом, различий в безопасности применения препарата между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и более молодыми пациентами, получавшими монотерапию атезолизумабом, не наблюдалось. В ходе исследования IMpower150 возраст ≥ 65 лет был связан с повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом.

В ходе исследований IMpower150, IMpower133 и IMpower110, количество данных по пациентам в возрасте ≥ 75 лет слишком ограничено, чтобы можно было составить заключение по данной популяции пациентов.

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 Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

4.9 Передозировка

Информация о передозировке атезолизумаба отсутствует.

В случае передозировки необходимо обеспечить пристальное наблюдение пациента на предмет признаков и симптомов нежелательных реакций, а также начать соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, моноклональные антитела. Код АТХ: L01FF05

Механизм действия

Лиганд программируемой гибели 1 (PD-L1) может быть экспрессирован в опухолевых клетках и/или опухоли инфильтрирующих иммунных клетках и может способствовать ингибированию противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. Связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, обнаруженное на Т-клетках и антигенпредставляющих клетках, подавляет активность цитотоксических Т-клеток, пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов.

Атезолизумаб представляет собой Fc-модифицированное (глико-инженерное) гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), которое непосредственно связывается с PD-L1 и обеспечивает двойную блокаду рецепторов PD-1 и B7.1, прекращая опосредованное PD-L1/PD-1 ингибирование иммунного ответа, реактивирует противоопухолевый иммунный ответ без индуцирования зависимой от антител клеточной цитотоксичности. Атезолизумаб сохраняет PD-L2/PD-1 взаимодействие, что позволяет поддерживать PD-L2/PD-1 опосредованные ингибирующие сигналы.

Клиническая эффективность и безопасность

Длительность терапии

Терапию с применением атезолизумаба продолжали до момента потери клинической пользы, определяемой по следующим критериям:

- Отсутствие симптомов и признаков (в том числе ухудшения лабораторных показателей [например, вновь возникшая, или усугубляющаяся, гиперкальциемия]), указывающих на явное прогрессирование заболевания.
- Отсутствие ухудшений в общем состоянии больного по шкале ECOG.
- Отсутствие прогрессирования опухоли в критических анатомических зонах (например, лептоменингеальная болезнь), которое невозможно быстро купировать и стабилизировать с помощью одобренных протоколом медицинских вмешательств до следующего введения дозы
- Доказательства клинической пользы по оценке исследователя

Пациенты с РМРЛ получали атезолизумаб до прогрессирования заболевания. Продолжение терапии после прогрессирования заболевания разрешалось только на усмотрение лечащего врача.

У пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым не подходила терапия цисплатином, проводилось лечение атезолизумабом до момента прогрессирования заболевания. Пациенты с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим ТНРМЖ получали лечение атезолизумабом до прогрессирования заболевания

Уротелиальная карцинома

ИМvigor211 (GO29294): Рандомизированное исследование с участием пациентов с местно-распространенной или метастатической УК, ранее проходивших химиотерапию

Проведено открытое, многоцентровое, международное, рандомизированное исследование фазы III (ИМvigor211), направленное на оценку эффективности и безопасности атезолизумаба в сравнении с химиотерапией (по выбору исследователя, винфлунин, доцетаксел или паклитаксел) у пациентов с местно-распространенной или метастатической УК, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в ходе платиносодержащей химиотерапии или после нее.

Из участия в исследовании были исключены пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе; активными или требующими применениями кортикостероидов метастазами в головной мозг; в случае введения живой ослабленной вакцины в течение 28 дней до начала набора; в случае введения системных иммуностимулирующих средств в течение 4 недель или системных иммунодепрессантов в течение 2 недель до набора. Опухоль оценивали каждые 9 недель в течение первых 54 недель, затем – каждые 12 недель. Образцы опухоли проспективно оценивали на предмет экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК), а на основе полученных результатов определяли подгруппы экспрессии PD-L1 для анализа, описанного далее.

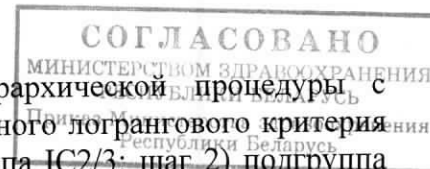
Всего набрали 931 пациент. Пациенты были рандомизированы (1:1) в группы атезолизумаба или химиотерапии. Рандомизация стратифицировалась по химиотерапии (винфлунин или таксан), статусу экспрессии PD-L1 в ИК ($<5\%$ в сравнении с $\geq 5\%$), количеству прогностических факторов риска (0 или 1-3) и наличию метастазов в печень (да/нет). Прогностические факторы риска включали время, прошедшее с момента окончания предыдущего курса химиотерапии <3 месяцев, общее состояние больного по шкале ECOG >0 и уровень гемоглобина <10 г/дл.

Атезолизумаб вводили в фиксированной дозе 1200 мг в виде внутривенных инфузий каждые 3 недели. Уменьшение дозы не допускалось. Терапия проводилась до момента потери клинической пользы по оценке исследователя или возникновения неприемлемой токсичности. Винфлунин вводили в дозе 320 мг/м² в виде внутривенной инфузии в день 1 каждого 3-недельного цикла до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Паклитаксел вводили 175 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в день 1 каждого 3-недельного цикла до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Для всех пациентов, получавших лечение, средняя продолжительности терапии составила 2.8 месяцев в группе атезолизумаба, 2.1 месяц в группе винфлунина и паклитаксела и 1.6 месяцев в группе доцетаксела.

Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в популяции первичного анализа были хорошо сбалансированы по экспериментальным группам. Средний возраст равнялся 67 годам (от 31 до 88 лет), 77.1 % пациентов были мужчинами. Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (72.1 %), при этом 53.9 % пациентов в группе химиотерапии получили винфлунин, 71.4 % пациентов имели хотя бы один прогностический фактор риска, а у 28.8 % были обнаружены метастазы в печень на исходном уровне. Общее состояние больного по шкале ECOG на исходном уровне характеризовалось показателем 0 (45.6 %) или 1 (54.4 %). У 71.1 % пациентов первичным очагом опухолевого процесса являлся мочевого пузырь, у 25.4 % диагностировали уротелиальную карциному верхних отделов. 24.2 % пациентов прошли предшествующее лечение на основе препаратов платины только в виде адъювантной или неoadъювантной химиотерапии с прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев.

Первичной конечной точкой эффективности исследования ИМvigor211 являлась общая выживаемость (ОВ). Вторичные конечные точки эффективности, анализируемые по Критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST)1.1, включали частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и длительность ответа (ДО). Сравнения ОВ в экспериментальной и контрольной ветках исследования в подгруппах IC2/3, IC1/2/3 и общей

9285 - 2023



популяции (ITT -Intention to treat) осуществлялось в ходе иерархической процедуры с фиксированной последовательностью на основании стратифицированного логрангового критерия при двухстороннем уровне 5 % следующим образом: шаг 1) подгруппа IC2/3; шаг 2) подгруппа IC1/2/3; шаг 3) общая популяция исследования ITT. Оценка статистической значимости результатов по ОВ для шагов 2 и 3 была возможна только в случае статистической значимости результата предшествующего этапа.

Средний период сбора данных по выживаемости составляет 17 месяцев. В ходе первичного анализа исследования IMvigor211 не была достигнута первичная конечная точка ОВ. Не было выявлено клинически значимого преимущества в выживаемости при применении атезолизумаба по сравнению с химиотерапией у пациентов с ранее леченной местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой. По предварительно установленному иерархическому порядку проведения тестов, подгруппа пациентов IC2/3 проходила анализ первой, при этом ОВ составила 0.87 (95 % ДИ % 0.63, 1.21; средняя ОВ 11.1 в сравнении с 10.6 месяцами для атезолизумаба и химиотерапии, соответственно). Стратифицированная логранговая р-величина составила 0.41, поэтому результаты в данной подгруппе пациентов не считаются статистически значимыми. Как следствие, не проводились формальные тесты статистической значимости по показателям ОВ в подгруппе IC1/2/3 и общей популяции исследования ITT, результаты данных анализов считаются разведочными. Основные результаты в общей популяции исследования приведены в Таблице 6. Кривая Каплана-Мейера для ОВ в общей популяции представлена на Рис.1.

Был выполнен обновленный эксплоративный анализ выживаемости в популяции ITT с медианным периодом последующего наблюдения для оценки выживаемости, составившим 34 месяца. Медианная ОВ составила 8,6 месяцев (95 % ДИ: 7,8, 9,6) в группе атезолизумаба и 8,0 месяцев (95 % ДИ: 7,2, 8,6) в группе химиотерапии с отношением рисков, составившим 0,82 (95 % ДИ: 0,71, 0,94). В соответствии с тенденцией, наблюдавшейся в рамках первичного анализа в отношении показателей 12-месячной ОВ, в популяции ITT у пациентов в группе атезолизумаба в числовом выражении наблюдались более высокие показатели 24-месячной и 30-месячной ОВ по сравнению с группой химиотерапии. Доля пациентов, остававшихся в живых через 24 месяца (оценка выживаемости по методу Каплана-Мейера), составила 12,7 % в группе химиотерапии и 22,5 % в группе атезолизумаба; а через 30 месяцев (оценка выживаемости по методу Каплана-Мейера) – 9,8 % в группе химиотерапии и 18,1 % в группе атезолизумаба.

Таблица 6: Обзор данных по эффективности в общей популяции (IMvigor211)

Таблица 6: Обзор данных по эффективности (IMvigor211)		
Первичная конечная точка эффективности	Атезолизумаб (n=467)	Химиотерапия (n=464)
Первичная конечная точка эффективности		
ОВ *		
Количество летальных исходов (%)	324 (69.4 %)	350 (75.4 %)
Медиана времени до наступления события (месяцы)	8.6	8.0
95 % ДИ	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Стратифицированное ⁺ отношение рисков (95 % ДИ)	0.85 (0.73, 0.99)	
12-месячная ОВ (%)**	39.2 %	32.4 %
Вторичные и эксплоративные конечные точки		
ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1)		
Количество событий (%)	407 (87.2 %)	410 (88.4 %)
Медиана ВБП (месяцы)	2.1	4.0
95 % ДИ	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Стратифицированное отношение рисков (95 % ДИ)	1.10 (0.95, 1.26)	
ЧОО по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=462	n=461
Количество пациентов с подтвержденным ответом (%)	62 (13.4 %)	62 (13.4 %)

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

95 % ДИ	10.45, 16.87	10.47, 16.91
Количество случаев полного ответа (%)	16 (3.5 %)	16 (3.5 %)
Количество случаев частичного ответа (%)	46 (10.0 %)	46 (10.0 %)
Количество случаев стабилизации заболевания (%)	92 (19.9 %)	162 (35.1 %)
Длительность ответа по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=62	n=62
Медиана в месяцах***	21.7	7.4
95 % ДИ	13.0, 21.7	6.1, 10.3

ДИ = доверительный интервал; ДО = длительность ответа; ЧОО – частота объективного ответа; ОВ = общая выживаемость; ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа при солидных опухолях, 1.1.

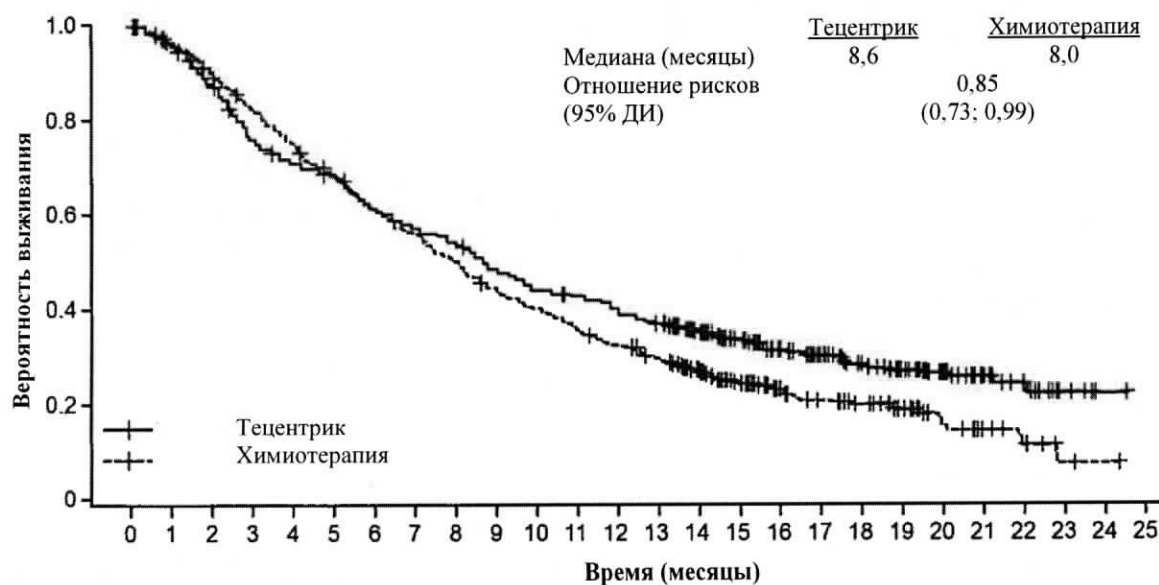
* Анализ общей выживаемости общей популяции исследования был проведен на основе стратифицированного теста логарифмических рангов, результаты представлены исключительно в описательных целях ($p = 0.0378$); согласно предустановленному иерархическому анализу, p -значение для анализа общей выживаемости всех популяций не может считаться статистически значимым.

† Распределение по видам химиотерапии (винфлуинин против таксана), статусу по IC ($<5\%$ против $\geq 5\%$), количеству прогностических факторов риска (0 против 1-3), а также наличию метастазов в печени (да или нет).

** На основе оценки Каплана-Мейера

*** Ответ сохранялся у 63 % респондентов из группы атезолизумаба и у 21 % респондентов из группы химиотерапии.

Рис. 1: Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости (IMvigor211)



Количество 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 (GO29293): несравнительное исследование у ранее нелеченных пациентов с уротелиальной карциномой, которым не показана терапия цисплатином, а также у пациентов с уротелиальной карциномой, ранее получавших химиотерапию

Многоцентровое, международное, несравнительное клиническое исследование фазы II в двух когортах IMvigor210, проводилось у пациентов с местно-распространенной или метастатической УК (также известной как уротелиальный рак мочевого пузыря).

В исследование было набрано в целом 438 пациентов, которых подразделили на 2 когорты. В когорту 1 вошли ранее нелеченные пациенты с местно-распространенной или метастатической УК, для которых химиотерапия на основе цисплатина была не показана или заболевание прогрессировало через 12 месяцев и более после платиносодержащей неоадьювантной или адьювантной химиотерапии. В когорту 2 включили пациентов, которые прошли не менее одного курса химиотерапии на основе препаратов платины по причине, местно-распространенной или метастатической УК, или при прогрессировании заболевания в течение 12 месяцев с момента прохождения неоадьювантной или адьювантной химиотерапии на основе препаратов платины.

В когорте 1, 119 пациентов получали атезолизумаб в дозе 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые три недели до момента прогрессирования заболевания. Средний возраст составлял 73 года. Большинство пациентов были мужчинами (81 %), а также принадлежали к европеоидной расе (91 %).

В когорту 1 вошли 45 пациентов (38 %) с общим состоянием по шкале ECOG 0, 50 пациентов (42 %) с общим состоянием по шкале ECOG 1 и 24 пациента (20 %) с общим состоянием по шкале ECOG 2. У 35 пациентов (29 %) не было факторов риска Байорина (состояние по шкале ECOG ≥ 2 и метастазы во внутренние органы, которые являются независимыми предикторами плохого прогноза), 66 пациентов (56 %) с одним фактором риска Байорина и 18 пациентов (15 %) с двумя факторами рисками Байорина, 84 пациента (71 %) с нарушениями почечной функции (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] < 60 мл/мин) и 25 пациентов (21 %) с метастазами в печень.

Первичной конечной точкой эффективности для Когорты 1 являлась подтвержденная частота объективного ответа (ЧОО) по оценке независимого комитета по анализу при использовании RECIST 1.1.

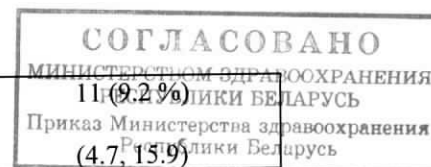
Первичный анализ осуществлялся после наблюдения пациентов в течение не менее 24 недель. Медиана продолжительности терапии составляла 15.0 недель, медиана продолжительности сбора данных по общей выживаемости равнялась 8.5 месяцев в общей популяции. Показаны клинически значимые результаты по ЧОО согласно RECIST 1.1 по оценке независимого наблюдательного комитета - НКК (IRF) тем не менее, по сравнению с известной исторически контрольной частотой ответа 10 %, статистическая значимость для первичной конечной точки не была достигнута. Подтвержденная ЧОО согласно IRF-RECIST 1.1 составили 21.9 % (95 % ДИ: 9.3, 40.0) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 %, 18.8 % (95 % ДИ: 10.9, 29.0) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % и 19.3 % (95 % ДИ: 12.7, 27.6) в общей популяции. Медиана длительности ответа (ДО) не была достигнута в подгруппах по экспрессии PD-L1 и во всей популяции. ОВ носила незрелый характер, при этом соотношение «явление/пациенты» составило около 40 %. Медиана ОВ во всех подгруппах пациентов (экспрессия PD-L1 ≥ 5 % и ≥ 1 %) и в полной популяции (популяция ITT) составила 10.6 месяцев.

Обновленный анализ выживаемости проводился со средним периодом наблюдения 17.2 месяца в Когорте 1. Результаты анализа обобщаются в таблице 7. Медиана ДО не была достигнута в подгруппах по экспрессии PD-L1 и в полной популяции.

Таблица 7: Обзор обновленных данных по эффективности (IMvigor210 Группа 1).

Конечная точка эффективности	Экспрессия PD-L1 ≥ 5 % в ИК	Экспрессия PD-L1 ≥ 1 % в ИК	Все пациенты
ЧОО (по оценке НКК; RECIST 1.1)	n=32	n=80	n=119
Кол-во пациентов (%)	9 (28.1 %)	19 (23.8 %)	27 (22.7 %)
95 % ДИ	13.8, 46.8	15.0, 34.6	15.5, 31.3

9285 - 2023



Кол-во пациентов с полным ответом (%)	4 (12.5 %)	8 (10.0 %)	11 (9.2 %)
95 % ДИ	(3.5, 29.0)	(4.4, 18.8)	(4.7, 15.9)
Кол-во пациентов с частичным ответом (%)	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 ННК; RECIST 1.1)	n=9	n=19	n=27
Количество пациентов с наличием события (%)	3 (33.3 %)	5 (26.3 %)	8 (29.6 %)
Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	НО (11.1, НО)	НО (НО)	НО (14.1, НО)
БВП (по оценке ННК; RECIST 1.1)	n=32	n=80	n=119
Количество пациентов с наличием события (%)	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
Количество пациентов с наличием события (%)	18 (56.3 %)	42 (52.5 %)	59 (49.6 %)
Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	12.3 (6.0, НО)	14.1 (9.2, НО)	15.9 (10.4, НО)
Однолетняя ОВ (%)	52.4 %	54.8 %	57.2 %

ДИ = доверительный интервал; ДО = длительность ответа; ИК= инфильтрирующие опухоль иммунные клетки; ННК = независимый наблюдательный комитет; НО = оценка невозможна; ЧОО = частота объективного ответа; ОВ = общая выживаемость; БВП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей, в. 1.1.

На момент окончательного анализа для когорты 1 медиана выживаемости пациентов составляла 96,4 месяца. Медиана ОВ составила 12,3 месяца (95% ДИ: 6,0, 49,8) у пациентов с PD-L1 ≥ 5 %, (пациенты, включенные в терапевтические показания).

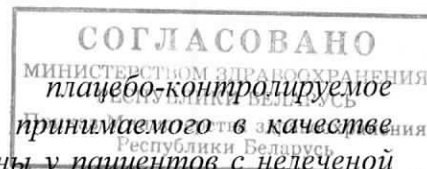
В когорте 2 комбинированными первичными точками оценки эффективности были подтвержденная ЧОО по оценке ННК с использованием критерия RECIST 1.1 и ЧОО по оценке исследователя с использованием модифицированных критериев RECIST (mRECIST). В этой когорте 310 пациентов получали атезолизумаб в дозе 1200 мг в виде внутривенных инфузий каждые 3 недели до потери клинической пользы. Первичный анализ в Когорте 2 проводился после прохождения всеми пациентами последующего периода наблюдения не менее 24 недели. Дополнительные первичные конечные точки исследования в Когорте 2 были достигнуты со статистически значимой ЧОО по оценке ННК согласно RECIST 1.1 и по оценке исследователя согласно mRECIST по сравнению с заранее заданной исторической контрольной частотой ответа 10 %.

Кроме того, был проведен анализ выживаемости с медианой наблюдения 21.1 месяц в когорте 2. Подтвержденные значения ЧОО согласно оценке ННК по критериям RECIST 1.1 составили 28.0 % (95 % ДИ: 19.5, 37.9) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 %, 19.3 % (95 % ДИ: 14.2, 25.4) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % и 15.8 % (95 % ДИ: 11.9, 20.4) у всех участников исследования. Подтвержденные значения ЧОО согласно оценке исследователя по mRECIST 1.1 составили 29.0 % (95 % ДИ: 20.4, 38.9) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5 %, 23.7 % (95 % ДИ: 18.1, 30.1) у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % и 19.7 % (95 % ДИ: 15.4, 24.6) у всех пациентов. Частота полного ответа согласно оценке ННК по RECIST 1.1 в полной популяции составила 6.1 % (95 % ДИ: 3.7, 9.4). В когорте 2 медиана длительности ответа не была достигнута ни в одной подгруппе по уровню экспрессии PD-L1, а также в полной популяции, тем не менее, она была достигнута у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1 % (13.3 месяца; 95 % ДИ 4.2, НО). Показатель общей выживаемости по состоянию на 12 месяцев составил 37 % в полной популяции.

На момент окончательного анализа для когорты 2 медиана выживаемости пациентов составляла 46,2 месяца. Медиана ОВ составила 11,9 месяцев (95% ДИ: 9,0, 22,8) у пациентов с экспрессией

НД РБ
PD-L1 $\geq$ 5%, 9,0 месяцев (95% ДИ: 7,1, 11,1) у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq$ 1% и 7,9 месяцев (95% ДИ: 6,7, 9,3) у всех желающих.

9285 - 2023



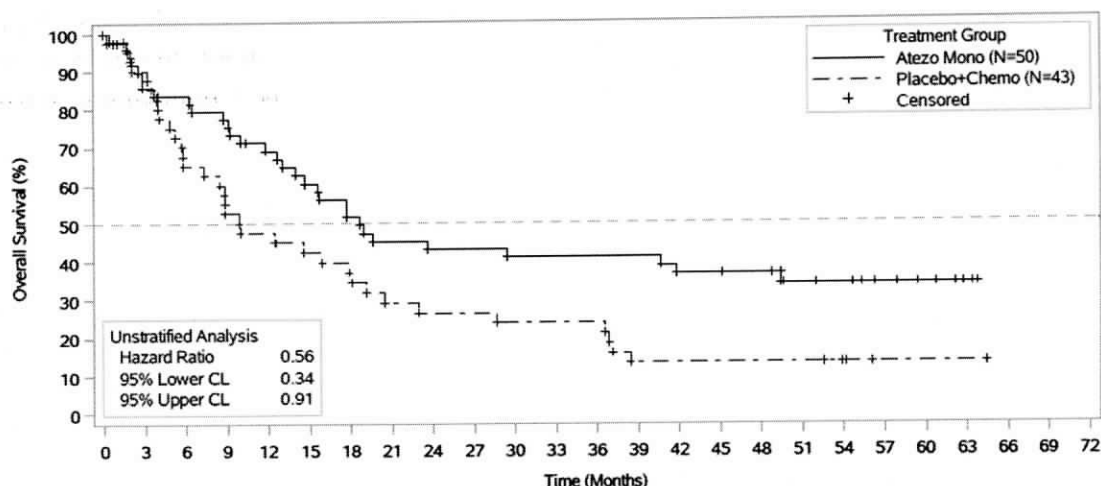
IMvigor130 (WO30070): Многоцентровое рандомизированное исследование фазы III, направленное на изучение атезолизумаба, принимаемого в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией препаратами платины у пациентов с нелеченой местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое частично слепое исследование III фазы (только группы А и С) IMvigor130 проводилось для оценки эффективности и безопасности комбинированной химиотерапии атезолизумаб + комбинации с химиотерапией препаратами платины (т.е. либо цисплатин или карбоплатин с гемцитабином), группа А или монотерапия атезолизумабом (группа В, открытая группа) по сравнению с комбинированной химиотерапией плацебо + платина (группа С) у пациентов с местно-распространенной или метастатической УК, которые не получали ранее системную терапию в группе А. метастатическая установка. Со-первичными результатами эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя в группе А по сравнению с группой С и общая выживаемость (ОВ) в группе А по сравнению с группой С, а затем группа В по сравнению с группой С, проанализированные в иерархическом порядке. Общая выживаемость не была статистически значимой для сравнения группы А и группы С, и, таким образом, дальнейшее формальное тестирование не могло быть проведено в соответствии с заранее определенным иерархическим порядком тестирования.

Согласно рекомендации Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) после предварительного изучения информации по выживаемости, набор пациентов для получения монотерапии атезолизумабом, у которых отмечался низкий уровень экспрессии белка PD-L1 в опухолях (менее 5 % иммунных клеток, положительно окрашенных в отношении PD-L1 методом иммуногистохимии по валидированной методике с использованием клона SP142), был прекращен после установления сниженной общей выживаемости пациентов в данной подгруппе. НКМД не рекомендует вносить изменения в план лечения у пациентов, которые уже были рандомизированы для ее получения и принимали препарат в виде монотерапии. Рекомендаций по внесению других изменений не предлагалось.

Из 719 пациентов, включенных в группы монотерапии атезолизумабом (n=360) и только химиотерапии (n=359), 50 и 43 пациента соответственно не соответствовали критериям Гальски для цисплатина и имели опухоль с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq$ 5% иммунных клеток, окрашивающихся положительно на PD-L1 по результатам иммуногистохимии с использованием анализа VENTANA PD-L1 [SP142]). В исследовательском анализе в этой подгруппе пациентов нестратифицированное ОР для ОВ составило 0,56 (95% ДИ: 0,34, 0,91). Медиана общей выживаемости составила 18,6 месяцев (95% ДИ: 14,0–49,4) в группе монотерапии атезолизумабом по сравнению с 10,0 месяцами (95% ДИ: 7,4–18,1) в группе только химиотерапии (см. рисунок 2).

Рис. 2: Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и неподходящих для лечения платиносодержащей химиотерапии (Группа В vs. группа С)



Patients remaining at risk	50	42	40	37	32	28	24	21	20	20	19	19	19	19	17	17	16	12	11	8	5	2	NE	NE	NE
Atezo Mono	43	36	26	21	19	16	14	11	10	10	9	9	9	5	5	5	5	5	3	1	1	1	NE	NE	NE
Placebo+Chemo																									

Немелкоклеточный рак легких

Адьювантная терапия на ранних стадиях НМРЛ

Исследование IMpower010 (GO29527): рандомизированное исследование фазы III у пациентов с резецированным НМРЛ после химиотерапии на основе цисплатина

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование фазы III, GO29527 (IMpower010), было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения атезолизумаба в адьювантной терапии пациентов с НМРЛ стадии IB (опухоли ≥ 4 см) – IIIA (согласно системе стадирования Международного союза по борьбе с раком/Американского объединенного комитета по раку, 7-е издание).

Следующие критерии отбора определяют пациентов с высоким риском рецидива, которые соответствуют терапевтическим показаниям и репрезентативны для популяции пациентов со стадией заболевания II–IIIA в соответствии с системой стадирования 7-го издания:

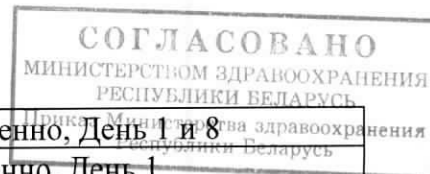
Размер опухоли ≥ 5 см; или опухоли любого размера, имеющие статус N1 или N2; или опухоли, прорастающие в структуры полости грудной клетки (напрямую прорастают в париетальную плевру, грудную стенку, диафрагму, диафрагмальный нерв, средостенную плевру, париетальный перикард, средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка, киль трахеи); или опухоли, поражающие главный бронх на расстоянии < 2 см в дистальном направлении по отношению к килу трахеи, не затрагивая киль трахеи; или опухоли, которые ассоциируются с ателектазом или обструктивным пневмонитом всего легкого; или опухоли с отдельным(-и) узелком(-ами) в той же доле или другой ипсилатеральной доле в качестве первичной опухоли.

В исследование не были включены пациенты с статусом N2 опухолей, поражающих средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка, киль трахеи, или имеющих отдельный(-ые) узелок(-и) в другой ипсилатеральной доле.

Всего 1 280 включенных в исследование пациентов прошли полную резекцию опухоли и соответствовали критериям прохождения до 4 циклов химиотерапии на основе цисплатина. Режимы химиотерапии на основе цисплатина описаны в таблице 8.

Таблица 8: Режимы адьювантной химиотерапии (исследование IMpower010)

9285 - 2023



Адьювант на основе цисплатина химиотерапия: Цисплатин 75 мг/м ² внутривенно 1-й день каждого 21-дневного цикла с одним из следующих схем лечения	Виноралбин 30 мг/м ² внутривенно, День 1 и 8
	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно, День 1
	Гемцитабин 1 250 мг/м ² внутривенно, День 1 и 8
	Пеметрексед 500 мг/м ² внутривенно, День 1 (неплоскоклеточный)

После прохождения химиотерапии на основе цисплатина (до четырех циклов) всего 1 005 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы атезолизумаба (Группа А) или наилучшей поддерживающей терапии (НПТ) (Группа В).

Атезолизумаб ввели в фиксированной дозе 1 200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 16 циклов, если не происходил рецидив заболевания или не развивалась неприемлемая токсичность. При проведении рандомизации пациентов стратифицировали по полу, стадии заболевания, результатам гистологических исследований и экспрессии PD-L1.

Пациентов исключали из исследования при наличии в анамнезе аутоиммунного заболевания; в случае введения живой аттенуированной вакцины в течение 28 дней до рандомизации; при применении системных иммуностимулирующих препаратов в течение 4 недель или системных иммуносупрессивных препаратов в течение 2 недель до рандомизации. Исследования опухоли выполнялись в исходный момент времени на этапе рандомизации и каждые 4 месяца в течение первого года после дня 1 цикла 1, затем - каждые 6 месяцев до момента времени «5 лет», далее - ежегодно.

Демографические показатели и исходные характеристики заболевания были сбалансированы в группах лечения в популяции ИТТ. Медиана возраста составила 62 года (диапазон: 26–84 года), 67% пациентов были представителями мужского пола. Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (73%), 24% пациентов являлись представителями монголоидной расы. Большинство пациентов курили в настоящем или в прошлом (78%), показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 0 (55%) или 1 (44%).

В целом, у 12% пациентов была стадия IB, у 47% - стадия II, у 41% - стадия IIIA заболевания. Доля пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ и $\geq 50\%$ ОК на основе анализа VENTANA PD-L1 (SP263) составила 55% и 26% соответственно.

Главным показателем эффективности лечения являлась безрецидивная выживаемость (БРВ) по оценке исследователя. БРВ определялась как время от даты рандомизации до даты появления одного из следующих обстоятельств: первого документально подтвержденного рецидива заболевания, нового первичного НМРЛ или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступало раньше. Первичной целью оценки эффективности являлось определение БРВ в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIA при наличии PD-L1 $\geq 1\%$ ОК. Основными вторичными целями оценки эффективности было определение БРВ в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIA при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК и общей выживаемости (ОВ) в популяции ИТТ.

На момент промежуточного анализа БРВ первичная конечная точка исследования была достигнута. Медиана периода последующего наблюдения составила около 32 месяцев. По результатам анализа данных пациентов с заболеванием стадии II–IIIA при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК без мутаций EGFR или реанжировки гена ALK ($t=209$) отмечалось клинически значимое улучшение показателя БРВ в группе атезолизумаба по сравнению с группой НПТ (Таблица 9). На момент проведения промежуточного анализа БРВ данные по ОВ не являлись окончательными, при этом в целом около 16,3% летальных исходов было зарегистрировано в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIA при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК без мутаций EGFR или реанжировки гена ALK. Исследовательский анализ ОВ указывал на тенденцию к преимуществу атезолизумаба по сравнению с НПТ, при этом стратифицированное отношение рисков [HR] составило 0,39 (95% ДИ: 0,18, 0,82) в данной популяции пациентов.

9285 - 2023



Основные результаты анализа эффективности в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIА при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК без мутаций EGFR или реанжировки гена ALK обобщены в таблице 9. Кривая Каплана-Мейера для ВБП представлена на рисунке 3.

Таблица 9 Краткий обзор результатов анализа эффективности в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIА при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК без мутаций EGFR или реанжировки гена ALK (IMpower010)

Конечная точка эффективности	Группа А (атезолизумаб)	Группа В (наилучшая поддерживающая терапия)
<i>ВБП по оценке исследователя</i>	n = 106	n = 103
Количество явлений (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
Медиана ВБП (месяцы)	NE	37,3
95% ДИ	NE, NE	30,1, NE
Стратифицированное отношение рисков (95% ДИ)	0,49 (0,29, 0,81)	
Показатель трехлетней ВБП (%)	75,1	50,4

ВБП = выживаемость без прогрессирования; ДИ = доверительный интервал; NE = не поддается оценке

Рисунок 3: Кривая Каплана-Мейера для ВБП в популяции пациентов с заболеванием стадии II–IIIА при наличии PD-L1 $\geq 50\%$ ОК без мутаций EGFR или реанжировки гена ALK (IMpower010)

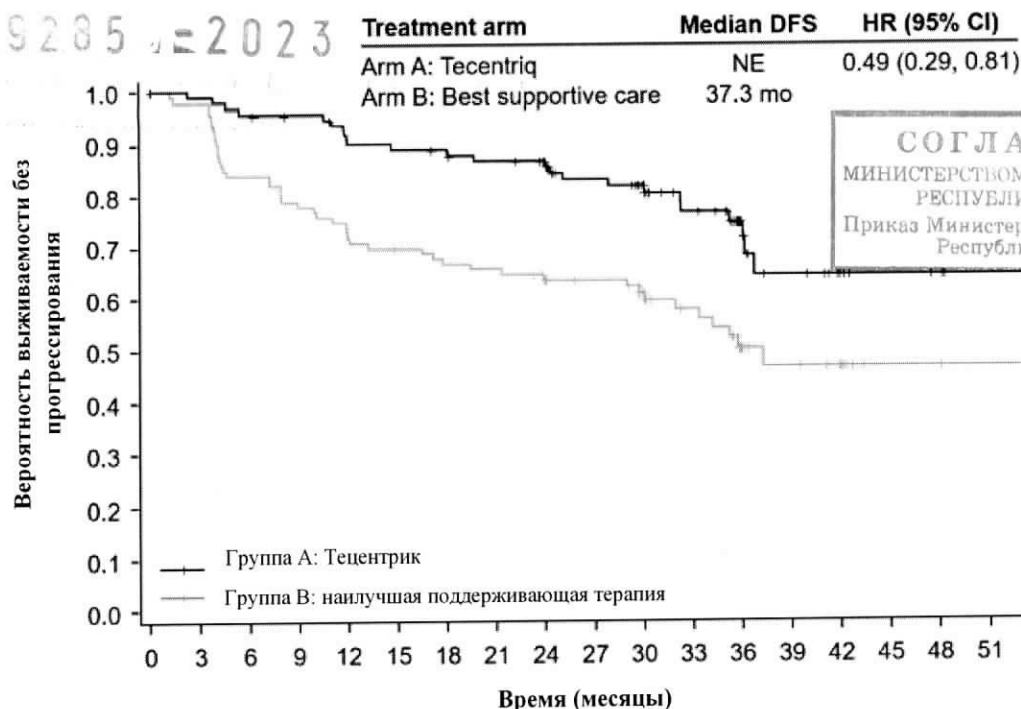
Группа лечения

Группа А: Тецентрик
Группа В: наилучшая поддерживающая терапия

Медиана ВБП

ОП (95% ДИ)

9285 1-2023



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Количество пациентов в группе риска

Группа А: Тецентрик	106	101	98	96	89	88	87	84	78	67	56	43	26	15	9	5	4	1	1
Группа В: наилучшая поддерживающая терапия	103	98	84	78	72	68	65	64	57	52	42	32	17	13	9	3	3	2	2

Наблюдаемое улучшение выживаемости без рецидива в группе атезолизумаба по сравнению с группой BSC было последовательно в большинстве заранее определенных подгрупп в PD-L1 $\geq$ 50% TC стадия II – Популяция пациентов IIIA без мутаций EGFR или реаранжировок ALK, включая как неплоскоклеточный НМРЛ (нестратифицированный HR 0,35, 95% ДИ: 0,18, 0,69; медиана DFS NE против 35,7 месяцев) так и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (нестратифицированный HR 0,60, 95% ДИ: 0,29, 1,26; медиана DFS 36,7 против NE месяцев).

Терапия метастатического НМРЛ первой линии

IMpower150 (GO29436): Рандомизированное исследование фазы III у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, при применении препарата в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, а также с бевацизумабом или без него

Международное открытое многоцентровое рандомизированное исследование фазы III IMpower150 было проведено в целях изучения эффективности и безопасности атезолизумаба, принимаемого в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, а также с бевацизумабом или без него, у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию,

Пациенты исключались из исследования при наличии в анамнезе случаев развития аутоиммунной болезни, вакцинации ослабленной живой вакциной в течение 28 дней до начала рандомизации, применении системных иммуностимулирующих средств в течение 4 недель или системных иммуносупрессивных препаратов в течение 2 недель до начала рандомизации, наличии симптоматических или нелеченых метастазов в ЦНС, выраженной инфильтрации опухоли в крупные сосуды грудной клетки или наличии выраженных полостей распада в области очаговых поражений легких по данным визуализационных методов диагностики. Оценка опухолей проводилась каждые 6 недель в течение первых 48 недель после цикла 1, первого дня, а затем каждые 9 недель. Образцы тканей опухолей изучались на предмет уровня экспрессии белка PD-L1 в клетках опухоли (ТС) и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль (IC). Результаты были использованы для определения подгрупп экспрессии PD-L1, необходимых для проведения описанных ниже анализирующих расчетов.

В исследовании приняли участие в общей сложности 1202 пациента, рандомизированных (1:1:1) для получения одного из видов терапии, описанной в таблице 10. Распределение пациентов осуществлялось исходя из пола, наличия метастаз в печени, а также уровня экспрессии PD-L1 в ТС и IC.

9285 - 2023

Таблица 10: Режимы внутривенной терапии (IMpower150)

Режим терапии	Индуктивная фаза (4-6 циклов по 21 день)	Поддерживающая фаза (циклы по 21 день)
A	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Атезолизумаб ^a (1200 мг)
B	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + бевацизумаб ^d (15 мг/кг) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Атезолизумаб ^a (1200 мг) + бевацизумаб ^d (15 мг/кг)
C	Бевацизумаб ^d (15 мг/кг) + паклитаксел (200 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин ^c (AUC 6)	Бевацизумаб ^d (15 мг/кг)

^a Атезолизумаб вводят до момента потери клинической пользы, согласно оценке исследователя

^b Начальная доза паклитаксела у пациентов азиатской популяции составила 175 мг/м² вследствие более высокого общего уровня гематологической токсичности, отмечавшейся у пациентов стран Азии по сравнению с таковыми из других стран

^c Паклитаксел и карбоплатин вводят до момента завершения циклов 4-6, прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности в зависимости от того, что возникает в первую очередь

^d Бевацизумаб вводят до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности

Демографические показатели и исходные характеристики заболевания пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения. Средний возраст пациентов составил 63 года (от 31 до 90 лет), и 60 % из них составляли мужчины. Большинство пациентов были европеоидной расы (82 %). У приблизительно 10 % пациентов наблюдалась мутация EGFR, а у 4 % – реаранжировка гена ALK. На момент включения в исследование у 14 % пациентов отмечались метастазы в печени. Большинство пациентов являлись курильщиками или были таковыми прежде (80 %). Исходный показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 0 (43 %) или 1 (57 %). Уровень экспрессии белка PD-L1 у 51 % пациентов составлял ≥ 1 % ТС и ≥ 1 % IC, а у 49 % – < 1 % ТС и < 1 % IC.

На момент проведения окончательного анализа выживаемости без прогрессирования (ВБП) средняя продолжительность наблюдения составила 15.3 месяцев. У популяции ИТТ, включая пациентов с мутацией EGFR и реаранжировкой гена ALK, которые должны были ранее получать терапию ингибиторами тирозинкиназы, наблюдалось клинически значимое улучшение беспрогрессивной выживаемости в группе В по сравнению с группой С (ОР 0.61, 95 % ДИ: 0.52, 0.72; средняя беспрогрессивная выживаемость 8.3 против 6.8 месяцев).

На момент проведения промежуточного анализа общей выживаемости средняя продолжительность наблюдения составила 19.7 месяцев. Ключевые результаты, полученные в ходе данного анализа и обновленного анализа ВБП в общей популяции ИТТ, обобщены в таблице 11 и 12. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости у общей популяции ИТТ представлена на рисунке 4. На рисунке 5 обобщены результаты анализа общей выживаемости у подгрупп ИТТ и PD-L1. Обновленные результаты анализа ВБП также представлены на рисунках 6 и 7.

Таблица 11: Сводная таблица обновленных данных по эффективности в общей популяции (IMpower150)

НД РБ
9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Критерий эффективности	Группа А (Атезолизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Группа В (Атезолизумаб + Бевацизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Группа С (Бевацизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)
Вторичные конечные точки[#]			
ВБП (по оценке исследователя; RECIST 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Количество событий (%)	330 (82.1 %)	291 (72.8 %)	355 (88.8 %)
Средняя продолжительность ВБП (месяцы)	6.7	8.4	6.8
95 % ДИ	(5.7; 6.9)	(8.0; 9.9)	(6.0; 7.0)
Стратифицированное отношение рисков ^{†^} (95 % ДИ)	0.91 (0.78; 1.06) 0.2194	0.59 (0.50; 0.69) <0.0001	---
р-значение ^{1,2}			
12-месячная ВБП (%)	24	38	20
Промежуточный анализ общей выживаемости*	n = 402	n = 400	n = 400
Количество летальных исходов (%)	206 (51.2 %)	192 (48.0 %)	230 (57.5 %)
Средний период времени до начала развития события (месяцы)	19.5 (16.3; 21.3)	19.8 (17.4; 24.2)	14.9 (13.4; 17.1)
95 % ДИ			
Стратифицированное отношение рисков ^{†^} (95 % ДИ)	0.85 (0.71; 1.03) 0.0983	0.76 (0.63; 0.93) 0.006	---
р-значение ^{1,2}			
6-месячная ОБ (%)	84	85	81
12-месячная ОБ (%)	66	68	61
Наилучший общий ответ по оценке исследователя³* (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Количество респондентов (%)	163 (40.6 %)	224 (56.4 %)	158 (40.2 %)
95 % ДИ	(35.8; 45.6)	(51.4; 61.4)	(35.3; 45.2)
Количество полных ответов (%)	8 (2.0 %)	11 (2.8 %)	3 (0.8 %)
Количество частичных ответов (%)	155 (38.7 %)	213 (53.7 %)	155 (39.4 %)
ПО по оценке исследователя* (RECIST 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Средняя в месяцах	8.3	11.5	6.0
95 % ДИ	(7.1; 11.8)	(8.9; 15.7)	(5.5; 6.9)

[#] Первичными конечными точками эффективности стали БПВ и ОБ, которые были проанализированы у популяции ИТТ дикого типа, т.е. без учета пациентов с мутацией EGFR или реаранжировкой гена ALK.

¹ На основе стратифицированного теста логарифмических рангов

² Для сведения; сопоставление групп В и С, а также А и С у популяции ИТТ формально еще не проводилось, согласно предустановленной иерархии анализа

³ Наилучший общий ответ для полного и частичного ответов

[†] Рандомизация стратифицирована исходя из пола, наличия метастазов в печени и уровня экспрессии белка PD-L1 в клетках ТС и IC

[^] Группа С представляет собой группу сравнения для всех отношений рисков

* Обновленные анализ БПВ и промежуточный анализ ОБ по состоянию на 22 января 2018 года

ВБП – выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей в. 1.1.

ДИ = доверительный интервал; ПО = продолжительность ответа; ОБ = общая выживаемость.

Таблица 12: Сводная таблица обновленных данных по эффективности для группы А против группы В в популяции ИТТ (IMpower150)

9285 - 2023

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Критерий эффективности	Группа А (Атезолизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Группа В (Атезолизумаб + Бевацизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)
ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1) *	n = 402	n = 400
Количество событий (%)	330 (82.1 %)	291 (72.8 %)
Средняя продолжительность ВБП (месяцы)	6.7	8.4
95 % ДИ	(5.7; 6.9)	(8.0; 9.9)
Стратифицированное отношение рисков ^{†^} (95 % ДИ)	0.67 (0.57; 0.79)	
p-значение ^{1,2}	<0.0001	
Промежуточный анализ ОВ*	n = 402	n = 400
Количество летальных исходов (%)	206 (51.2 %)	192 (48.0 %)
Средний период времени до начала развития события (месяцы)	19.5	19.8
95 % ДИ	(16.3; 21.3)	(17.4; 24.2)
Стратифицированное отношение рисков ^{†^} (95 % ДИ)	0.90 (0.74; 1.10)	
p-значение ^{1,2}	0.3000	

¹ На основе стратифицированного теста логарифмических рангов

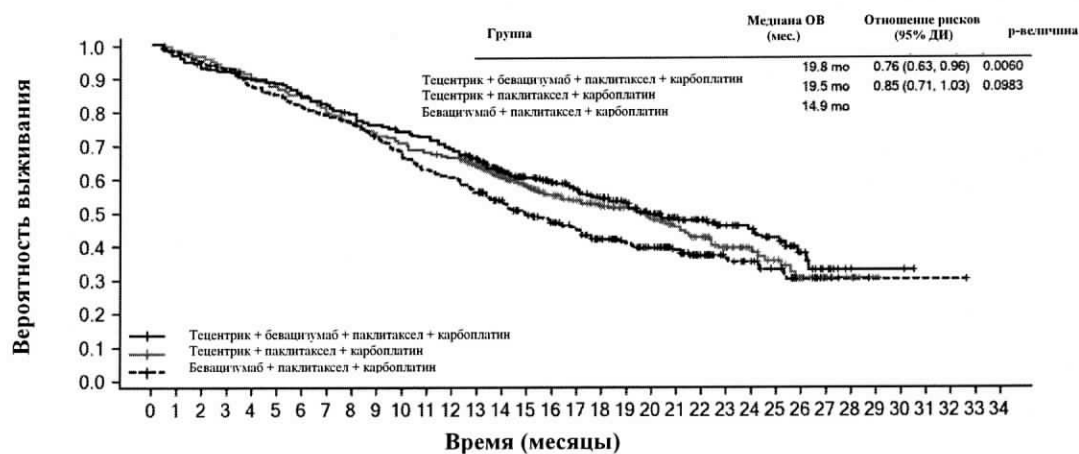
² Для сведения; сопоставление групп А и В в общей популяции ИТТ не было включено в предустановленную иерархию анализа

[†] Стратификация по полу, наличию метастазов в печени и уровня экспрессии белка PD-L1 в клетках ТС и IC

* Обновленный анализ ВБП и промежуточный анализ ОВ по состоянию на 22 января 2018 года

[^] Группа А представляет собой группу сравнения для всех отношений рисков

Рисунок 4: Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости в общей популяции ИТТ (IMpower150)



Количество 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	
Тецентрик + паклитаксел + карбоплатин	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1		
Бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1

Рисунок 5: График «форест-плот» для общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии белка PD-L1 в опухолях у популяции ITT, группы В против С (IMpower150)

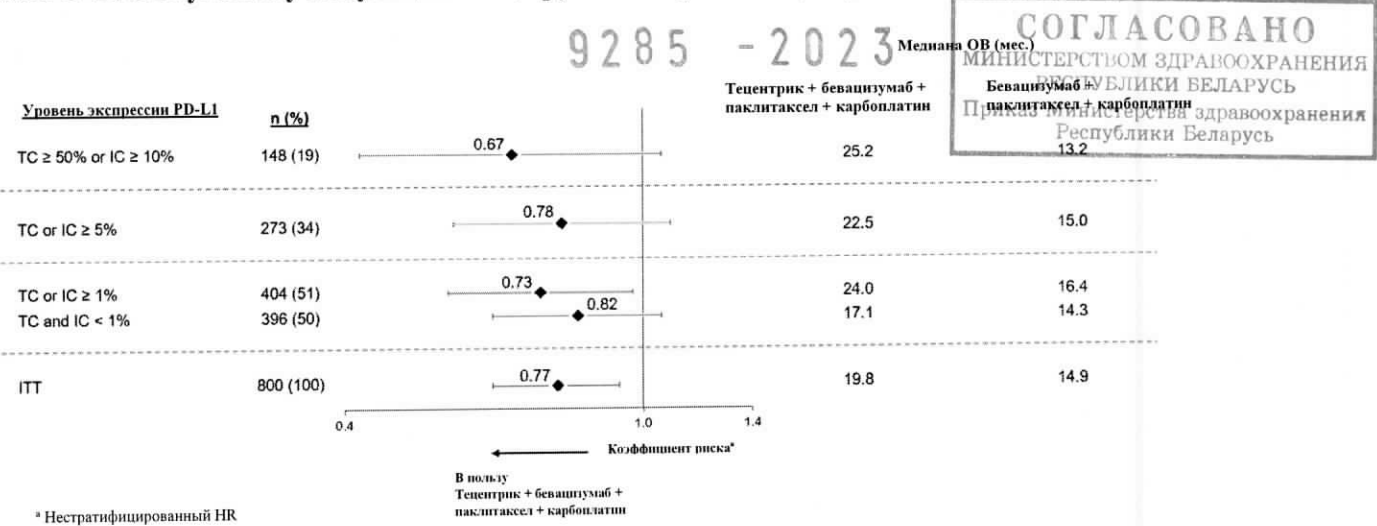
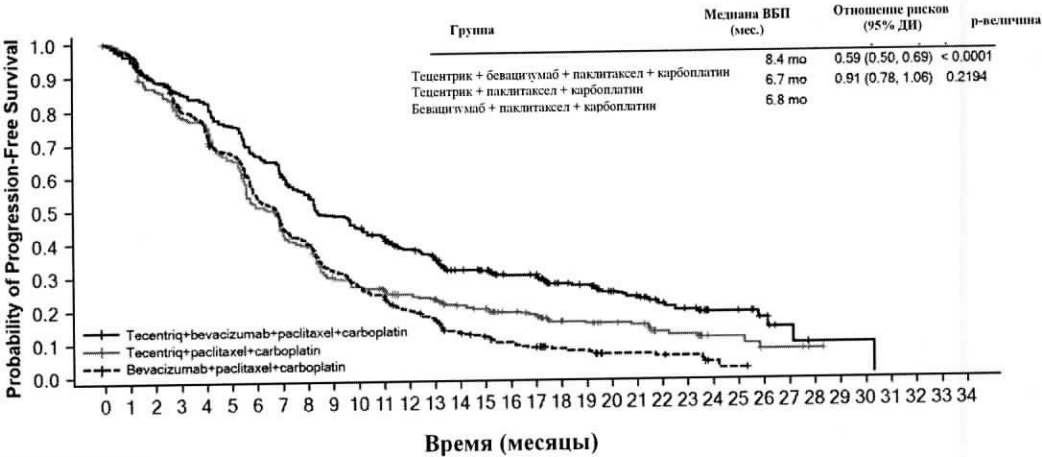


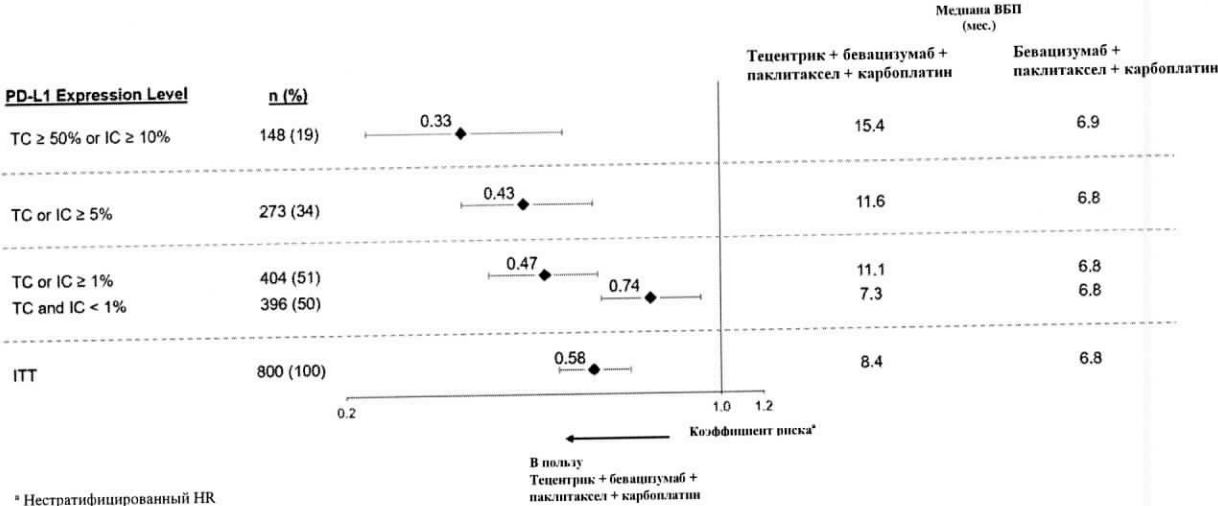
Рисунок 6: Кривая Каплана-Мейера для ВБП у популяции ITT (IMpower150)



Количество 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	12	7	3	1	1	1
Тецентрик + паклитаксел + карбоплатин	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	3	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					

Рисунок 7: График «форест-плот» для беспрогрессивной выживаемости по уровню экспрессии белка PD-L1 в опухолях у популяции ITT, группы В против С (IMpower150)



9285 - 2027

По сравнению с группой С, результаты анализа предопределенных подгрупп из промежуточного анализа ОВ выявили улучшение ОВ в группе В у пациентов с мутацией EGFR и реаранжировкой гена ALK (отношение рисков [ОР] 0.54, 95 % ДИ: 0.29, 1.03; средняя ОВ не достигнута против 17.5 месяцев), а также метастазами в печени (ОР 0.52, 95 % ДИ: 0.33, 0.82; средняя ОВ 13.3 против 9.4 месяцев). Улучшение ВБП также отмечалось у пациентов с мутацией EGFR и реаранжировкой гена ALK (ОР 0.55, 95 % ДИ: 0.35, 0.87; средняя ВБП 10.0 против 6.1 месяцев), а также метастазами в печени (ОР 0.41, 95 % ДИ: 0.26, 0.62; средняя ВБП 8.2 против 5.4 месяцев). Результаты ОВ были сопоставимы в подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 соответственно. Количество данных по пациентам в возрасте ≥75 лет слишком ограничено, чтобы можно было составить заключение по данной популяции пациентов. Проведение формального статистического испытания не планировалось ни у одной подгруппы пациентов.

IMpower130 (GO29537): рандомизированное исследование фазы III у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, при применении препарата в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином.

Открытое фазы III рандомизированное исследование GO29537 (IMpower130) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба, применяемого в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином для лечения пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию. Пациенты с мутациями EGFR или реаранжировками гена ALK предварительно должны были получить терапию ингибиторами тирозинкиназы.

Стадии заболевания определяли на основании указаний Американского объединённого онкологического комитета [AJCC] (7я редакция). Критерии исключения были следующие: аутоиммунное заболевание в анамнезе, применение живой аттенуированной вакцины в течение 28 дней до рандомизации, применение иммуностимулирующих средств в течение 4 недель до рандомизации или системных иммуносупрессивных средств в течение 2 недель до рандомизации, а также активные или нелеченные метастазы в ЦНС. Исключалось участие пациентов, ранее получавших терапию агонистами CD137 или проходивших терапию по методике блокады иммунных контрольных точек (анти-PD-1- и анти-PD-L1-терапевтические антитела). Вместе с тем, участие пациентов, получавших ранее терапию анти-CTLA-4-антителами, допускалось в том случае, если последняя доза была введена как минимум за 6 недель до рандомизации, и при условии отсутствия в анамнезе тяжелых нежелательных реакций со стороны иммунной системы на anti-CTLA-4-антитела (степени 3 и 4 по классификации нежелательных явлений Национального института онкологии США [NCI CTCAE]). Оценку опухоли проводили каждые 6 недель на протяжении первых 48 недель после Цикла 1, затем – каждые 9 недель. Пробы ткани опухоли изучали на уровень экспрессии PD-L1 в клетках опухоли (ТС) и в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC); полученные результаты использовали для определения подгрупп экспрессии PD L1 в анализах, описываемых ниже.

Участников, включая пациентов с мутациями EGFR или реаранжировками гена ALK, рандомизировали в соотношении 2:1 к одному из режимов терапии, указанных в Таблице 13. Рандомизация стратифицировалась по половой принадлежности, наличию метастаз в печень и экспрессии PD-L1 в клетках ТС и IC. После прогрессирования заболевания для пациентов, получавших терапию по режиму В, был предусмотрен переход на монотерапию атезолизумабом.

9285 - 2023

Таблица 13: Режимы внутривенной терапии (IMpower130)

Режим терапии	Индукционная фаза (четыре или шесть 21-дневных циклов)	Поддерживающая фаза (21-дневные циклы)
A	Атезолизумаб (1200 мг) ^a + наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин (AUC 6) ^c	Атезолизумаб (1200 мг) ^a
B	Наб-паклитаксел (100 мг/м ²) ^{b,c} + карбоплатин (AUC 6) ^c	Наилучшая поддерживающая терапия или пеметрексед

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Генеральный директор: Министр здравоохранения
Республики Беларусь

^a Атезолизумаб применяется до потери клинической пользы, согласно оценке исследователя.

^b Наб-паклитаксел применяется в отметках День 1, День 8 и День 15 каждого цикла.

^c Наб-паклитаксел и карбоплатин применяются до завершения 4-6 циклов, прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Группы терапии были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания в исследуемой популяции, которая была определена как общая популяция с немутантным типом [ITT-WT] (n = 679). Медианный возраст составлял 64 года (диапазон 18-86 лет). Большинство пациентов было мужского пола (59%) и относилось к европеоидной расе (90%). Метастазы в печень в начале исследования имелись у 14,7% пациентов, в своем большинстве пациенты были курильщиками или курили ранее (90%). Большинство пациентов на исходном уровне имело статус 1 по шкале оценки общего состояния ECOG (59%) и экспрессию PD-L1 <1% (примерно 52%). Из 107 пациентов в Группе В, статус реакции которых на индукционную фазу терапии расценивался как стабильное заболевание, частичный ответ или полный ответ, 40 в дальнейшем получили поддерживающую терапию пеметрекседом.

Первичный анализ проводился в отношении всех пациентов, кроме участников с мутациями EGFR или реаранжировками гена ALK: популяция ITT-WT (n = 679). Медианная продолжительность наблюдения выживаемости составила 18,6 месяцев; в группе терапии атезолизумабом, наб-паклитакселом и карбоплатином показатели ОВ и ВБП были лучше, чем в группе контроля. Основные результаты приведены в Таблице 12; кривые Каплана-Мейера с показателями ОВ и ВБП представлены на Рисунках 8 и 9, соответственно. Эксплоративные результаты оценки ОВ и ВБП в зависимости от экспрессии PD-L1 подытожены на Рисунках 10 и 11, соответственно. У пациентов с метастазами в печень, получавших терапию атезолизумабом, наб-паклитакселом и карбоплатином, в сравнении с пациентами, получавшими наб-паклитаксел и карбоплатин, улучшение показателей ОВ и ВБП не наблюдалось (ВБП: отношение рисков [HR] 0,93, 95% ДИ: 0,59, 1,47; ОВ: HR 1,04, 95% ДИ: 0,63, 1,72 соответственно).

После прогрессирования заболевания 59% пациентов в группе терапии наб-паклитакселом и карбоплатином получили онкоиммунотерапию, предусматривавшую переход на атезолизумаб (41% пациентов), тогда как в группе терапии атезолизумабом, наб-паклитакселом и карбоплатином – 7,3%.

Результаты эксплоративного анализа с более длительным периодом последующего наблюдения (медиана: 24,1 месяца) свидетельствовали о том, что медиана ОВ в обеих группах терапии по сравнению с данными первичного анализа не изменилась (HR = 0,82; 95% ДИ: 0,67, 1,01).

Таблица 14: Сводные данные по эффективности по результатам первичного анализа в исследовании IMpower130 (популяция ITT-WT)

9285 - 2023

Конечные точки оценки эффективности	Группа А (Атезолизумаб + наб-паклитаксел + карбоплатин)	Группа В Наб-паклитаксел + карбоплатин
Комбинированные (Co-primary) конечные точки		
ОВ	n=451	n=228
Количество летальных исходов (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Медиана времени до наступления события (в месяцах)	18,6	13,9
95% ДИ	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,79 (0,64, 0,98)	
р-значение	0,033	
12-месячная ОВ (%)	63	56
ВБП, согласно по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=451	n=228
Количество событий (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Средняя продолжительность ВБП (в месяцах)	7,0	5,5
95% ДИ	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,64 (0,54, 0,77)	
р-значение	< 0,0001	
12-месячная ВБП (%)	29%	14%
Другие конечные точки оценки		
ЧОО, согласно оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]	n=447	n=226
Количество пациентов с подтвержденным лечебным эффектом (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% ДИ	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Количество полных ответов (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Количество частичных ответов (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Подтвержденная ДО, согласно оценке исследователя (RECIST 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 половой принадлежности и экспрессии PD-L1 в клетках ТС и IC

[^] Подтвержденные ЧОО и ДО – эксплоративные конечные точки оценки.

ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей в. 1.1.; ДИ = доверительный интервал; ЧОО = частота объективных ответов; ДО = длительность ответа; ОВ = общая выживаемость.

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

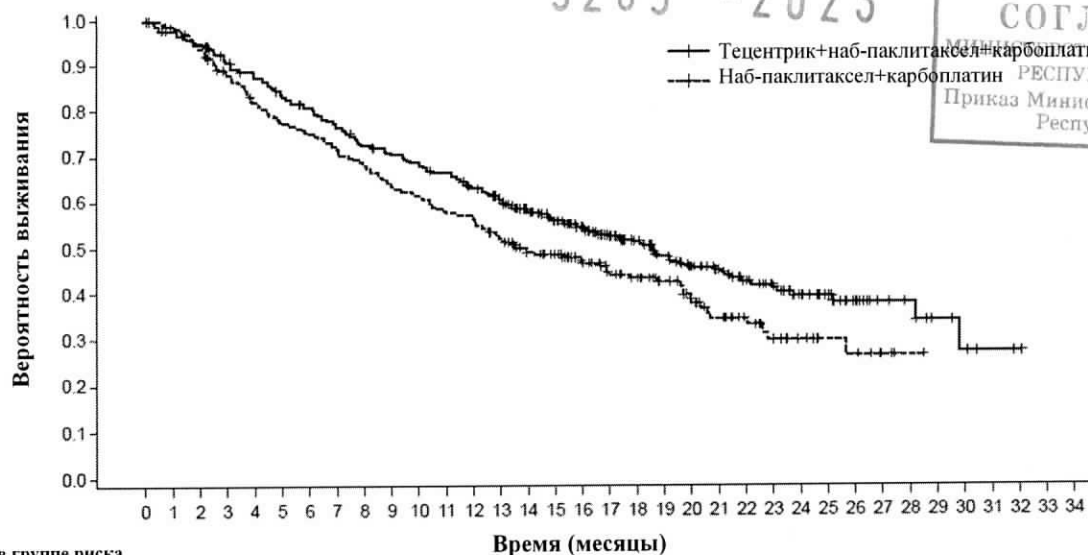


Рисунок 9 : График «форест-плот»: общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1 (IMpower130)

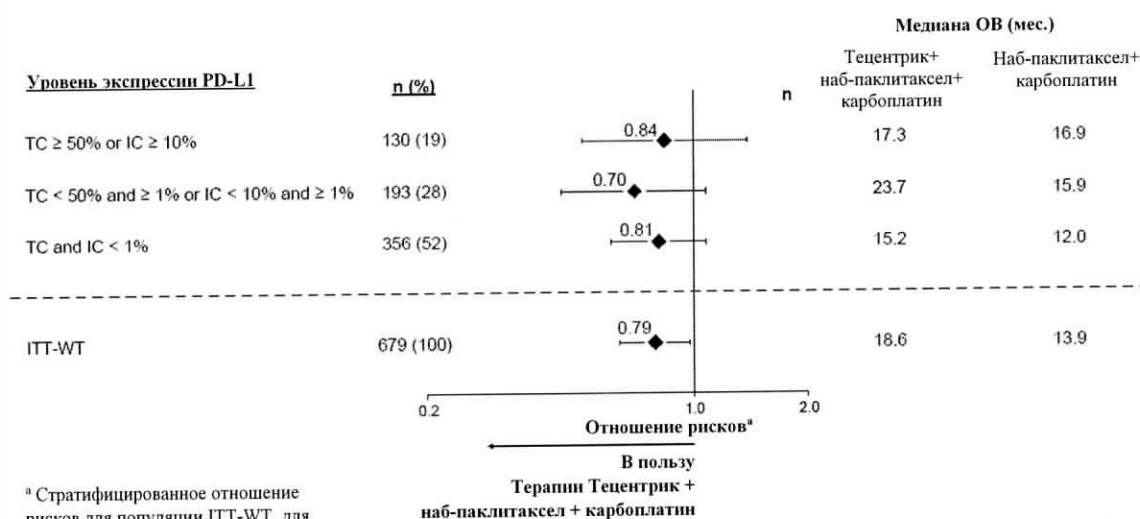
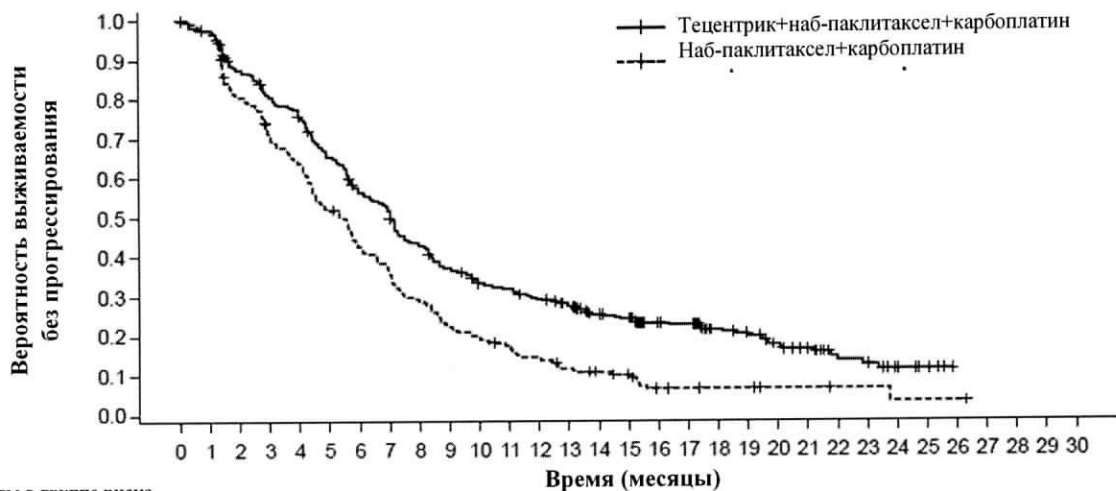


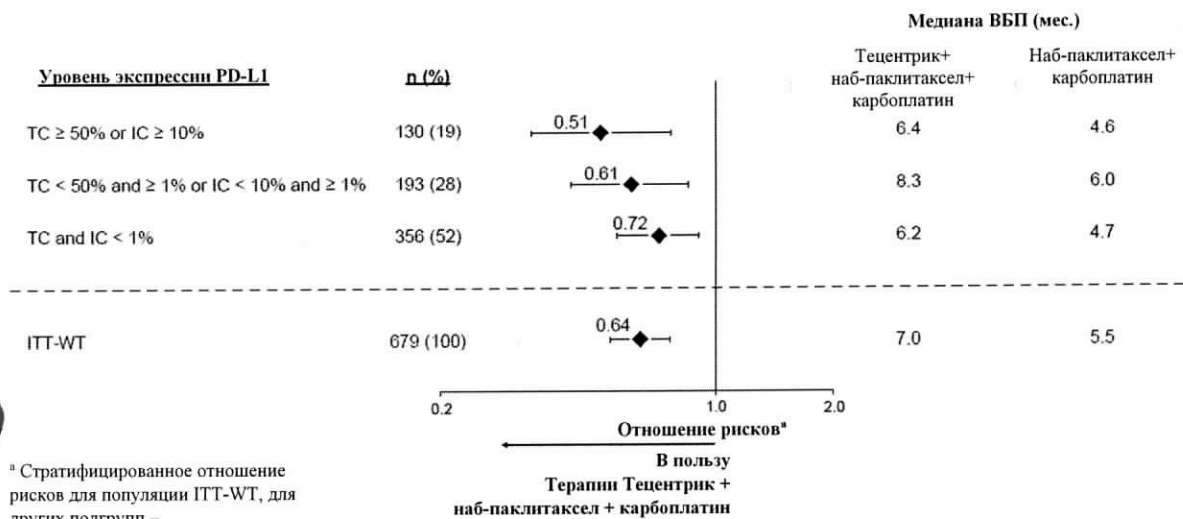
Рисунок 10 : Кривые Каплана-Мейера: выживаемость без прогрессирования заболевания (IMpower130)

9285 - 2023



Пациенты в группе риска	
Тецентрик+наб-паклитаксел+карбоплатин	451 432 383 351 329 281 242 213 183 157 138 132 119 108 83 78 62 60 41 36 29 23 13 12 7 4
Наб-паклитаксел+карбоплатин	228 214 174 150 136 110 90 75 61 48 40 35 29 23 18 15 7 6 5 5 3 3 2 2 1 1 1

Рисунок 11 : График «форест-плот»: выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии PD L1 (IMpower130)



* Стратифицированное отношение рисков для популяции ITT-WT, для других подгрупп –

IMpower110 (GO29431): рандомизированное исследование III фазы с участием пациентов с метастазами, не получавших химиотерапию НМРЛ

Фаза III, открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование, IMpower110, было проведено для оценки эффективности и безопасности атезолизумаба у не получавших химиотерапию пациентов с метастатическим НМРЛ. Пациенты имели экспрессию PD-L1 ≥ 1% ОК (окрашенные PD-L1 ≥ 1% опухолевых клеток) или ≥ 1% ИК (окрашенные PD-L1 инфильтрирующие опухоль иммунные клетки, покрывающие ≥ 1% площади опухоли) на основе анализа VENTANA PD-L1 (SP142).

В общей сложности 572 пациента были рандомизированы в соотношении 1: 1 для приема атезолизумаба (группа А) или химиотерапия (группа В). Атезолизумаб вводили в фиксированной дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 недели до потери клинического эффекта по оценке исследователя или до развития неприемлемой токсичности. Схемы химиотерапии описаны в

таблице 15. Рандомизация стратифицирована по полу, статусу ECOG, гистологии и экспрессии опухоли PD-L1 на ОК и ИК.

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 15: Режимы внутривенной химиотерапии (IMpower110)

Режим терапии	Индукционная фаза (четыре или шесть 21-дневных циклов)	Поддерживающая фаза (21-дневные циклы)
A	Цисплатин (75 мг/м ²) + пеметрексед ^a (500мг/м ²) ИЛИ Карбоплатин ^a (AUC 6) ^{b,c} + пеметрексед ^a (500мг/м ²)	Пеметрексед (500мг/м ²) ^{b,d}
B	Цисплатин (75 мг/м ²) + гемцитабин (1250мг/м ²) ИЛИ Карбоплатин (AUC 5) + гемцитабин (1000мг/м ²)	Наилучшая поддерживающая терапия ^d

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

^b Пеметрексед применяется в качестве поддерживающей терапии каждые 21 день до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности

^c Гемцитабин применяется в дни 1 и 8 каждого цикла

^d Не допускалось перехода от контрольной группы (химиотерапия на основе платины) к группе атезолизумаба (группа A)

Пациенты исключались, при аутоиммунном заболевании в анамнезе; введение живой, аттенуированной вакцины в течение 28 дней до рандомизации, введении системного иммуностимулирующих средств в течение 4 недель или системных иммунодепрессантов в течение 2 недель за несколько недель до рандомизации, при наличии активных или нелеченых метастазов в ЦНС. Оценки опухолей проводились каждые 6 недель в течение первых 48 недель после цикла 1, дня 1, а затем каждые 9 недель.

Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ ОК или $\geq 1\%$ ИК, у которых нет мутаций EGFR или реаранжировок ALK (n = 554), были хорошо сбалансированы между группами терапии. Средний возраст составлял 64,5 года (от 30 до 87), и 70% пациентов были мужчинами. Большинство пациентов были белыми (84%) и азиатами (14%). Большинство пациентов были настоящими курильщиками или курильщиками в прошлом (87%) и исходный статус показателей ECOG у пациентов был 0 (36%) или 1 (64%). В целом, у 69% пациентов был не плоскоклеточный тип заболевания, и у 31% пациентов - плоскоклеточный. Демографические и исходные характеристики заболевания у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ ОК или $\geq 10\%$ ИК), у которых не было мутаций EGFR или перестроек ALK (n = 205), были сбалансированы между группами терапии, и в целом репрезентативны для более широкой исследуемой популяции.

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ). Во время промежуточного анализа общей выживаемости пациенты с высокой экспрессией PD-L1, за исключением экспрессии с мутациями EGFR или перестройками ALK (n = 205) показали статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных для приема атезолизумаба (группа A) по сравнению с химиотерапией (группа B) (HR 0,59, 95% ДИ: 0,40, 0,89; медиана ОВ 20,2 месяцев против 13,1 месяцев) с двусторонним р-значением 0,0106. Среднее время наблюдения за выживаемостью пациентов с высокой экспрессией PD-L1 составляли 15,7 мес.

В исследовательском анализе общей выживаемости с более длительным периодом наблюдения (медиана: 31,3 месяца) медиана ОБ в группе атезолизумаба не изменилась по сравнению с первичным промежуточным анализом ОБ (20,2 месяцев) и 14,7 месяца для группы химиотерапии (ОР 0,76, 95% ДИ: 0,54, 1,09). Ключевые результаты исследовательского анализа сведены в Таблицу 16. Кривые Каплана-Мейера для ОБ и ВБП у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 представлена на рисунках 12 и 13. Более высокая доля пациентов умерла в течение первых 2,5 месяцев в группе атезолизумаба (16/107, 15,0%), по сравнению с группой химиотерапии (10/98, 10,2%). Специфических факторов, связанных с ранней смертью, идентифицировано не было.

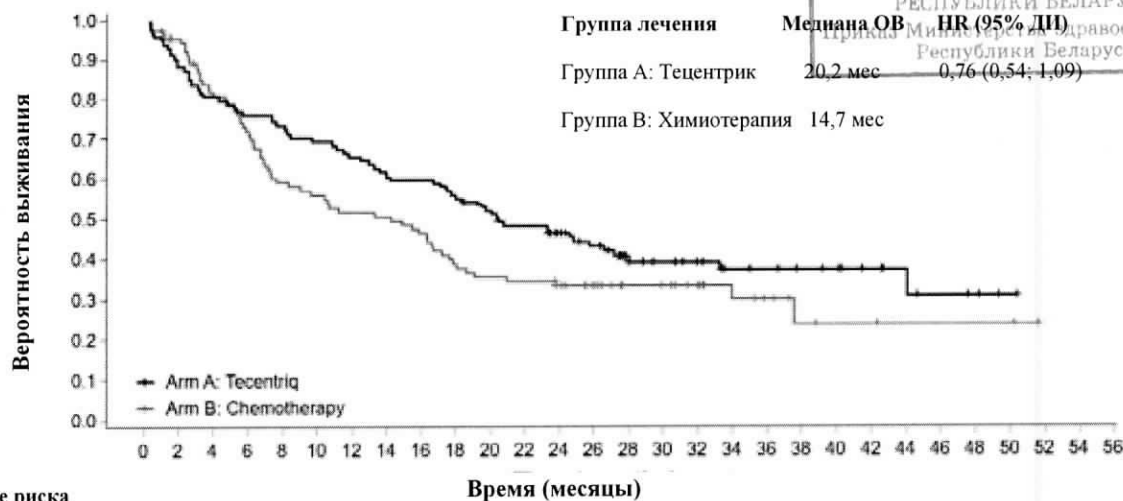
Таблица 16: Сводные данные по эффективности у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 $\geq$ 50% ОК или $\geq$ 10% ИК (IMpower110)

Конечные точки оценки эффективности	Группа А (Атезолизумаб)	Группа В (Химиотерапия)
Комбинированные (Co-primary) конечные точки		
ОБ	n=107	n=98
Количество летальных исходов (%)	64 (59.8%)	64 (65.3%)
Медиана времени до наступления события (в месяцах)	20,2	14,7
95% ДИ	(17.2, 27.9)	(7.4, 17.7)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0.76 (0.54, 1.09)	
12-месячная ОБ (%)	66.1	52.3
ВБП, согласно по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=107	n=98
Количество событий (%)	82 (76.6%)	87 (88.8%)
Средняя продолжительность ВБП (в месяцах)	8.2	5,0
95% ДИ	(6.8, 11.4)	(4.2, 5.7)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0.59 (0.43, 0.81)	
p-значение	< 0,0001	
12-месячная ВБП (%)	39.2	19.2
Другие конечные точки оценки		
ЧОО, согласно оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]	n=107	n=98
Количество пациентов с подтвержденным лечебным эффектом (%)	43 (40.2%)	28 (28.6%)
95% ДИ	(30.8, 50.1)	(19.9, 38.6)
Количество полных ответов (%)	1 (0.9%)	2 (2.0%)
Количество частичных ответов (%)	42 (39.3%)	26 (26.5%)
Подтвержденная ДО, согласно оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]	n=107	n=98
Медиана в месяцах	38.9	8.3
95% ДИ	(16.1, НО)	(5.6, 11.0)

[‡] Стратификация по половой принадлежности и ECOG статусу (0 vs.1)

ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей в. 1.1.; ДИ = доверительный интервал; ЧОО = частота объективных ответов; ДО = длительность ответа; ОБ = общая выживаемость; НО = не оценено.

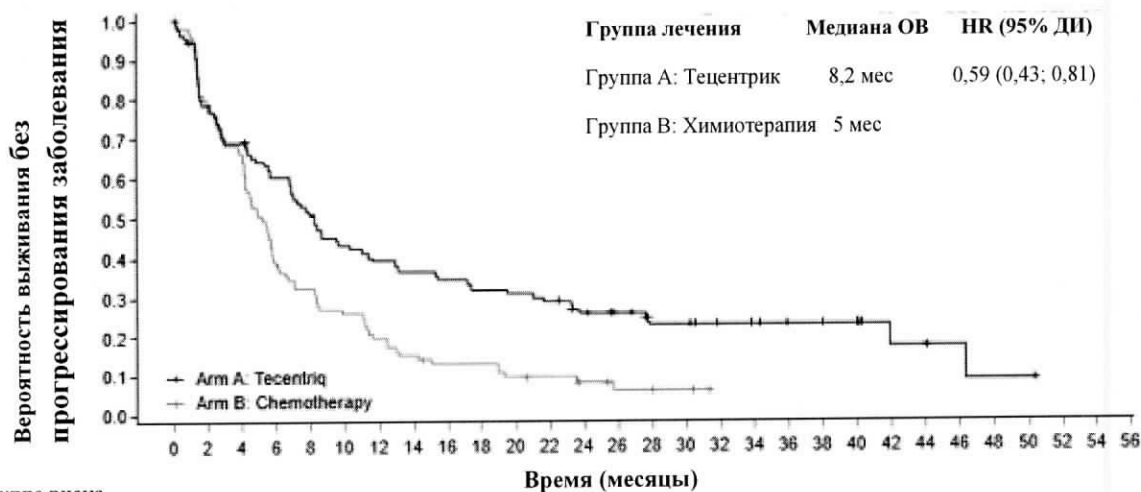
Рисунок 12: Кривые Каплана-Мейера: общая выживаемость у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ ОК или $\geq 10\%$ ИК (IMpower110)



Пациенты в группе риска

Группа А: Тецентрик	107	95	86	81	77	74	70	64	64	59	54	51	43	38	27	25	22	18	16	14	13	8	5	4	3	1	0	0	0
Группа В: Химиотерапия	98	90	76	66	56	53	49	48	44	36	34	33	30	24	19	18	14	9	7	4	3	3	2	2	2	2	0	0	0

Рисунок 13: Кривые Каплана-Мейера: выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ ОК или $\geq 10\%$ ИК (IMpower110)



Пациенты в группе риска

Группа А: Тецентрик	107	83	73	63	54	45	41	38	36	33	32	30	25	21	15	15	12	11	8	7	7	3	3	2	1	1	0	0	0
Группа В: Химиотерапия	98	74	62	36	30	24	18	14	11	11	8	7	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Наблюдаемое улучшение ОВ в группе атезолизумаба по сравнению с группой химиотерапии было сравнимо во всех подгруппах пациентов с высокой экспрессией PD-L1, включая как пациентов с не плоскоклеточным так и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (отношение рисков [HR] 0,62, 95% ДИ: 0,40, 0,96; медиана ОВ 20,2 против 10,5 месяцев) и пациентов с плоскоклеточным НМРЛ (ОР 0,56, 95% ДИ: 0,23, 1,37; медиана ОВ не достигнута по сравнению с 15,3 месяца). Данные для пациентов в возрасте ≥ 75 лет и пациентов, которые никогда не курили, слишком ограничены, для того чтобы сделать выводы в этих подгруппах.

ОАК (GO28915): рандомизированное исследование фазы III с участием пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию.

ОАК - открытое, многоцентровое, международное рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности применения атезолизумаба по сравнению с доцетакселом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, у которых отмечалось прогрессирование заболевания во время химиотерапии на основании препаратов платины или после нее. В данном исследовании не включались пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, активными (с клинически выраженными симптомами) или кортикостероид-зависимыми метастазами в головной мозг, пациенты, которым в течение 28 дней до начала набора вводилась живая ослабленная вакцина, в течение 4 недель – системные иммуностимулирующие препараты или в течение 2 недель до набора – системные иммунодепрессанты. Оценка опухоли выполнялась каждые 6 недель в течение первых 36 недель, а также каждые 9 недель в дальнейшем. Образцы опухоли проспективно оценивали на предмет экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (ОК) и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК).

Всего в исследование было включено 1225 пациентов. Согласно плану анализа, первых 850 рандомизированных пациентов включили в первичный анализ эффективности. Рандомизацию стратифицировали по статусу экспрессии PD-L1 на ИК, по количеству предшествующих режимов химиотерапии и по гистологическому подтипу опухоли. Пациенты были рандомизированы (1: 1) для приема атезолизумаба или доцетаксела. Атезолизумаб вводили в фиксированной дозе 1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Уменьшение дозы не допускалось. Терапия проводилась до момента потери клинической пользы, по оценке исследователя. Доцетаксел вводили в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания. Для всех пациентов средняя продолжительность терапии составила 2.1 месяцев в группе доцетаксела и 3.4 месяца в группе атезолизумаба.

Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в популяции первичного анализа были хорошо сбалансированы по экспериментальным группам. Средний возраст равнялся 64 годам (от 33 до 85 лет), 61 % пациентов были мужчинами. Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (70 %). Примерно три четверти пациентов были диагностированы как имеющие неплоскоклеточный рак (74 %), у 10 % имелись известные мутации EGFR, у 0.2 % были известные мутации ALK, у 10 % имелись метастазы в ЦНС на исходном уровне, большинство пациентов являлись курильщиками или курили в прошлом (82 %). Общее состояние больного по шкале ECOG на исходном уровне было 0 (37 %) или 1 (63 %). 75 % пациентов прошли ранее только один курс химиотерапии на основе препаратов платины.

Первичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Основные результаты этого исследования (медиана наблюдения в 21 месяц) приведены в таблице 17. Кривые Каплана Мейера для ОВ в популяции ИТТ представлены на рисунке 14. На рисунке 15 представлены результаты ОВ в подгруппах ИТТ и PD L1, демонстрируя преимущества по ОВ с атезолизумабом во всех подгруппах, в том числе с экспрессией PD L1 <1 % в ОК и ИК.

Таблица 17: Обзор данных по эффективности в популяции для первичного анализа (вся популяция ИТТ) * (ОАК)

Конечная точка эффективности	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
Первичная конечная точка эффективности		
ОВ		
Количество летальных исходов (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Медиана времени до события (месяцы)	13.8	9.6
95 % ДИ	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Стратифицированное ⁺ отношение рисков (95 % ДИ)	0.73 (0.62, 0.87)	
p-значение**	0.0003	
12 месяцев ОВ (%)***	218 (55 %)	151 (41 %)
18 месяцев ОВ (%)***	157 (40 %)	98 (27 %)
Вторичные конечные точки		
ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1)		
Количество событий (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Медиана ВБП (месяцы)	2.8	4.0
95 % ДИ	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Стратифицированное отношение рисков (95 % ДИ)	0.95 (0.82, 1.10)	
ЧОО по оценке исследователя (RECIST 1.1)		
Количество пациентов с ответом (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95 % ДИ	(10.5, 17.3)	(10.3, 17.0)
Длительность ответа по оценке исследователя (RECIST 1.1)		
	n=58	n=57
Медиана в месяцах***	16.3	6.2
95 % ДИ	(10.0, НО)	(4.9, 7.6)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ДИ = доверительный интервал; ДО = длительность ответа; НО = невозможна оценка; ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа при солидных опухолях, в.1.1.

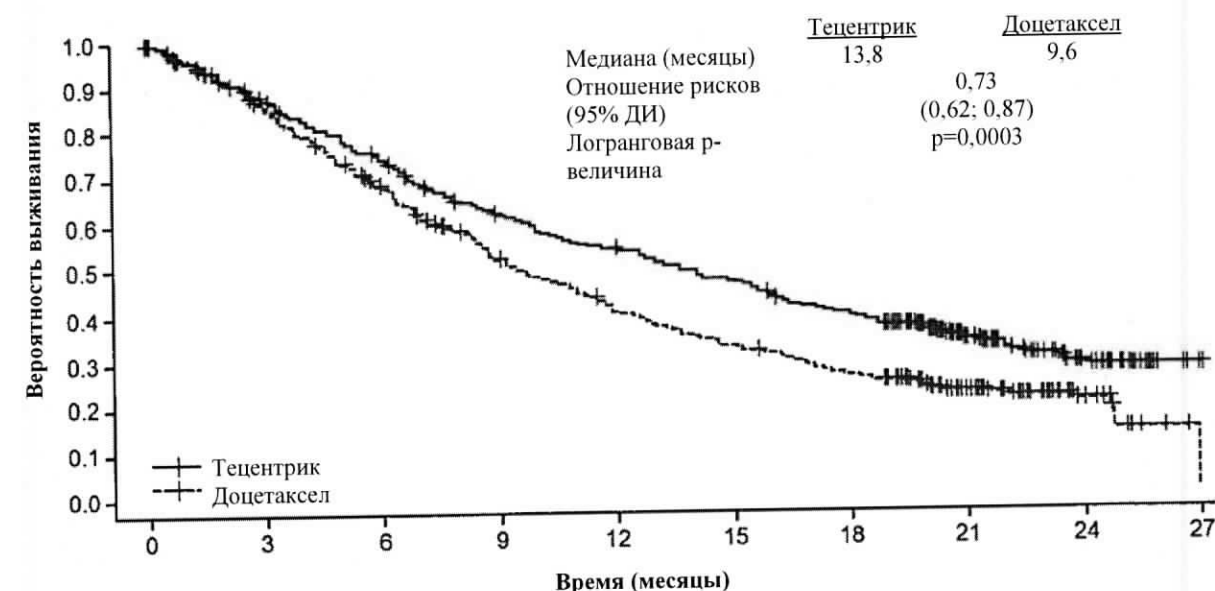
* популяция первичного анализа включает первых 850 рандомизированных пациентов

+ Стратифицировано по экспрессии PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, количеству предшествующих курсов химиотерапии и гистологии.

** На основании стратифицированного логрангового критерия;

*** На основании оценки Каплана-Мейера.

Рис. 14: Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости в популяции первичного анализа (все пациенты) (ОАК)



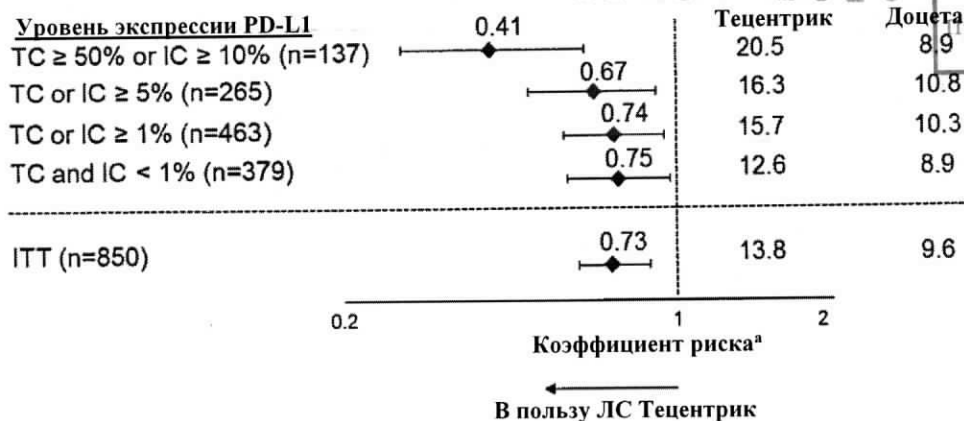
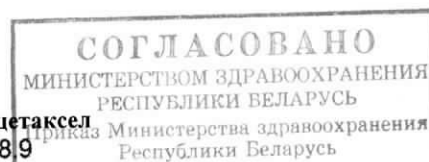
Количество пациентов в группе риска	
Тецентрик	425 407 382 363 342 326 305 279 260 248 234 223 218 205 198 188 175 163 157 141 116 74 54 41 28 15 4 1
Доцетаксел	425 390 365 336 311 286 263 236 219 195 179 168 151 140 132 123 116 104 98 90 70 51 37 28 18 6 3

Коэффициент риска оценивается на основании стратифицированной модели Кокса; p-значение оценивается на основании стратифицированного логрангового критерия

Рис. 15: График «форест-плот» общей выживаемости по экспрессии PD-L1 в популяции первичного анализа (ОАК)

Медиана ОВ (месяцы)

9285 - 2023



^aСтратифицированный HR (отношение рисков) для ИТТ при ОК или ИК ≥ 1 %. Нестратифицированный HR для других исследуемых подгрупп.

ИТТ – полная популяция, TC – опухолевые клетки, IC – инфильтрирующие опухоль иммунные клетки

Улучшение ОВ наблюдалось при применении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом в терапии пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (отношение рисков [HR] 0.73, 95 % ДИ: 0.60, 0.89 % медиана ОВ 15.6 в сравнении с 11.2 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно) и плоскоклеточным НМРЛ (отношение рисков [HR] 0.73, 95 % ДИ: 0.54, 0.98 % медиана ОВ 8.9 в сравнении с 7.7 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно). Наблюдаемое улучшение ОВ было показано во всех подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с метастазами в головной мозг на исходном уровне (HR 0.54, 95 % ДИ: 0.31, 0.94; медиана ОВ 20.1 в сравнении с 11.9 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела соответственно) и у пациентов, которые никогда не курили (HR 0.71, 95 % ДИ: 0.47, 1.08; медиана ОВ 16.3 в сравнении с 12.6 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно). Тем не менее, у пациентов с мутациями EGFR не наблюдалось улучшения ОВ при применении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом (HR 1.24, 95 % ДИ: 0.71, 2.18; медиана ОВ 10.5 в сравнении с 16.2 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно).

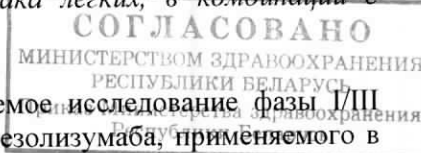
При применении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом наблюдалось удлиненное время до ухудшения боли в грудной клетке по оценке пациента согласно Опроснику по качеству жизни-LC113 Европейской организации по исследованию и лечению рака (HR 0.71, 95 % ДИ: 0.49, 1.05; медиана не была достигнута ни в одной группе). Время до ухудшения других симптомов рака легких (например, кашля, диспноэ, боль в руке/плече) по Опроснику LC13 Европейской организации по исследованию и лечению рака оказалось схожим в группах атезолизумаба и доцетаксела. К данным результатам следует подходить с осторожностью по причине открытого дизайна исследования.

POPLAR (GO28753): Рандомизированное исследование фазы II у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию

POPLAR -многоцентровое, международное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование фазы II у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии препаратами платины или после нее, независимо от экспрессии PD-L1. Первичной конечной точкой оценки эффективности являлась общая выживаемость. 287 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы атезолизумаба (1200 мг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели до потери клинической пользы) или доцетаксела (75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в день 1 каждого 3-недельного цикла до прогрессирования заболевания). Рандомизацию стратифицировали по статусу экспрессии PD-L1 на ИК, по числу предшествующих линий химиотерапии и по гистологическому подтипу НМРЛ. В результате обновленного анализа с 200 летальными исходами и средним периодом наблюдения и сбора данных по выживаемости 22 месяца было показано, что медиана ОВ составляет 12.6 месяцев в группе атезолизумаба и 9.7 месяцев в группе доцетаксела (HR 0.69, 95 % ДИ: 0.52, 0.92). ЧОО составляла 15.3 % в сравнении с 14.7 %, а средняя ПО равнялась 18.6 месяцам в сравнении с 7.2 месяцами для атезолизумаба и доцетаксела, соответственно.

9285 - 2023

IMpower133 (GO30081): рандомизированное исследование фазы I/II с участием пациентов, не получавших ранее терапию по поводу распространенной формы мелкоклеточного рака легких, в комбинации с карбоплатином и этопозидом



Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы I/II IMpower133 проводилось с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба, применяемого в комбинации с карбоплатином и этопозидом для лечения ранее не получавших терапию пациентов с распространенной формой мелкоклеточного рака легких (РМРЛ).

Критерии исключения были следующие: активные или нелеченные метастазы в ЦНС, аутоиммунное заболевание в анамнезе, применение живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до рандомизации, применение системных иммуносупрессивных средств в течение 1 недели до рандомизации. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель на протяжении первых 48 недель после Дня 1 Цикла I, затем – каждые 9 недель. У пациентов, отвечавших критериям включения и давших согласие продолжать лечение после прогрессирования заболевания, оценку опухоли проводили каждые 6 недель до прекращения лечения.

В общей сложности для участия в исследовании были отобраны 403 пациента, которым после рандомизации (1:1) был назначен один из режимов терапии, указанных в Таблице 18. Рандомизация стратифицировалась по половой принадлежности, по оценке общего состояния по шкале ECOG и по наличию метастаз в головной мозг.

Таблица 18: Режимы внутривенной терапии (IMpower133)

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

^a Атезолизумаб применялся до потери клинической пользы, согласно оценке исследователя.

^b Карбоплатин и этопозид применялись до завершения 4 циклов, прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, какое событие наступало раньше.

^c Этопозид применялся в отметках времени День 1, День 2 и День 3 каждого цикла.

Группы терапии были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и исходным характеристикам заболевания в исследуемой популяции. Медианный возраст составил 64 года (диапазон: 26-90 лет), доля пациентов в возрасте ≥ 75 лет составила 10%. В своем большинстве пациенты были мужчинами (65%) европеоидной расы (80%), метастазы в головной мозг имели 9% участников, 97% пациентов были курящими или курившими в прошлом. На исходном уровне общее состояние пациентов по ECOG оценивалось как 0 (59%) или 1 (65%).

На момент проведения первичного анализа медианная продолжительность наблюдения выживаемости составила 13,9 месяцев. В сравнении с контрольной группой статистически значимое улучшение показателя ОВ имело место в группах терапии атезолизумабом в комбинации с карбоплатином и этопозидом (HR 0,70, 95% ДИ: 0,54, 0,91; медиана ОВ: 12,3 против 10,3 месяцев). Результаты эксплоративного окончательного анализа ОВ с более длительным периодом наблюдения (22,9 месяцев) свидетельствовали о том, что медианы ОВ в обеих группах в сравнении с данными первичного промежуточного анализа ОВ не изменились. Результаты оценки ВВП, ЧОО и ДО (первичный анализ), а также результаты оценки ОВ (эксплоративный окончательный анализ) приводятся в Таблице 19. Кривые Каплана-Мейера (ОВ и ВВП) представлены на Рисунках 16 и 17. Данные в отношении пациентов с метастазами в головной мозг весьма ограничены, что не позволяет сделать полноценные выводы применительно к этой популяции.

Таблица 19: Обзор данных по эффективности (IMpower133)

9285 - 2023

Основные конечные точки оценки эффективности	Группа А	Группа В
	(атезолизумаб + карбоплатин + этопозид)	(плацебо + карбоплатин + этопозид)
Комбинированные (Co-primary) конечные точки		
Анализ ОВ*	n=201	n=202
Количество летальных исходов (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Медиана времени до наступления события (в ме-сяцах)	12,3	10,3
95% ДИ	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-значение	0,0154***	
12-месячная ОВ (%)	51,9	39,0
ВБП, согласно по оценке исследователя (RECIST 1.1)	n=201	n=202
Количество событий (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Средняя продолжительность ВБП (в месяцах)	5,2	4,3
95% ДИ	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-значение	0,0170	
6-месячная ВБП (%)	30,9	22,4
12-месячная ВБП (%)	12,6	5,4
Другие конечные точки оценки		
ЧОО, согласно оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]	n=201	n=202
Количество пациентов с подтвержденным лечебным эффектом (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% ДИ	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Количество полных ответов (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Количество частичных ответов (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
ДО, согласно оценке исследователя (RECIST 1.1)[^]	n=121	n=130
Медиана в месяцах	4,2	3,9
95% ДИ	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей в. 1.1.; ДИ = доверительный интервал; ЧОО = частота объективных ответов; ДО = длительность ответа; ОВ = общая выживаемость.

[‡] Стратификация по половой принадлежности и по оценке общего состояния по шкале ECOG.

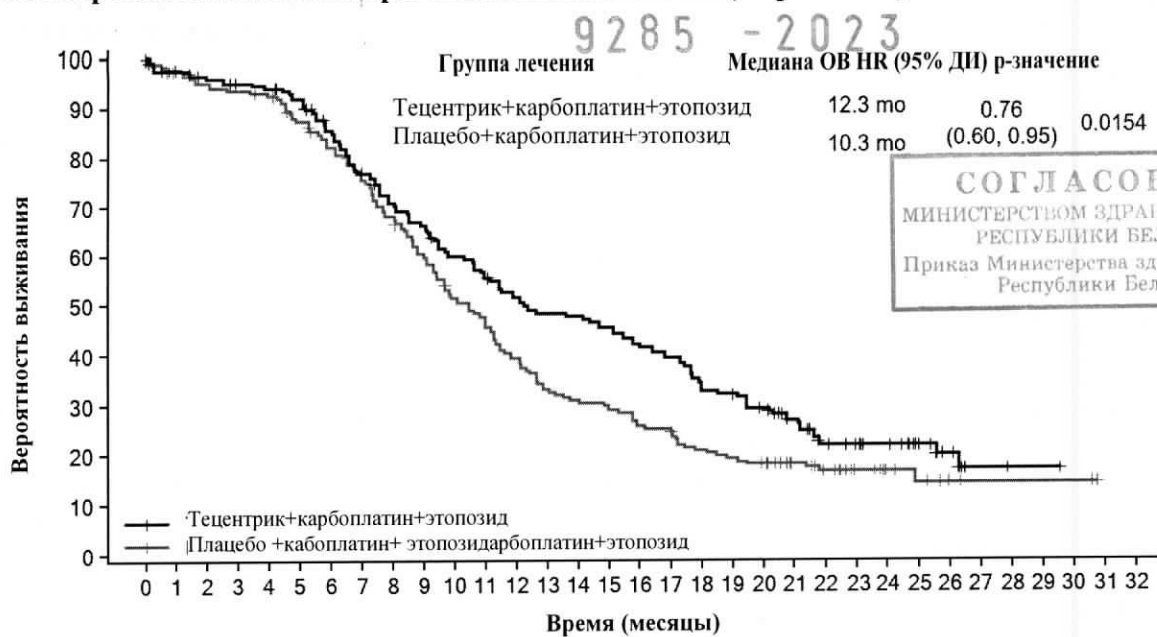
* Exploratory OS final analysis at clinical cut-off 24 January 2019

** ВБП, ЧОО и ДО: результаты анализов по состоянию на дату клинической «отсечки» - 24 апреля 2018 года.

*** Только для описания.

[^] Подтвержденные показатели ЧОО и ДО – эксплоративные конечные точки оценки.

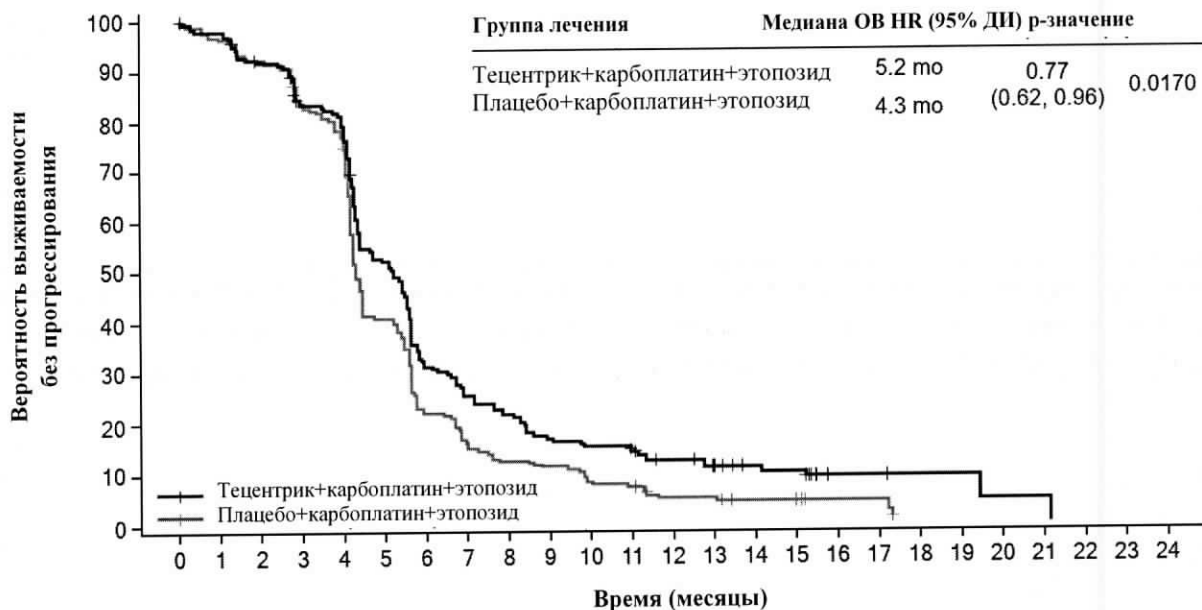
Рисунок 16: Кривые Каплана-Мейера: общая выживаемость (IMpower133)



Пациенты в группе риска

Тецентрик+карбоплатин+этопозид	201	191	187	182	180	174	159	142	130	121	109	101	93	87	86	81	75	71	61	57	51	39	28	25	21	13	8	2	1	1	
Карбоплатин+этопозид	202	194	189	186	183	171	160	146	131	114	97	88	74	63	58	55	49	45	39	36	33	26	20	12	8	6	3	2	2	2	2

Рисунок 17: Кривые Каплана-Мейера: выживаемость без прогрессирования (IMpower133)



Пациенты в группе риска

Тецентрик+карбоплатин+этопозид	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1
Карбоплатин+этопозид	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3				

Тройной негативный рак молочной железы

IMpassion130 (WO29522): Рандомизированное исследование фазы III с участием пациентов с местнораспространенным или метастатическим ТНРМЖ, которые раньше не получали лечение в связи с метастатическим заболеванием

Двойное слепое многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III в двух группах, IMpassion130, проводилось с целью оценки эффективности и безопасности использования атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим ТНРМЖ, которые ранее

не получали химиотерапию в связи с метастазами. Пациенты должны были удовлетворять критериям для монотерапии таксаном (т. е. отсутствие быстрого клинического прогрессирования, угрожающих жизни висцеральных метастазов или потребности в быстром контроле симптомов и (или) заболевания) и не допускались к участию в том случае, если они получали предшествующую химиотерапию в условиях неоадьювантной или адьювантной терапии за последние 12 месяцев, имели аутоиммунное заболевание в анамнезе, получали живую аттенуированную вакцину за 4 недели до рандомизации, получали системные иммуномодулирующие препараты за 4 недели или системные иммуносупрессивные препараты за 2 недели до рандомизации; имели нелеченные, симптоматические или зависящие от кортикостероидов метастазы в головной мозг. Оценка опухоли выполнялась каждые 8 недель (± 1 неделя) в течение первых 12 месяцев после цикла 1, день 1 и каждые 12 недель (± 1 неделя) в дальнейшем.

В целом, 902 пациента были включены в исследование и стратифицированы по наличию метастазов в печень, предшествующему лечению таксанами и статусу экспрессии PD-L1 на инфильтрующих опухоль иммунных клетках (ИК) (окрашенные в отношении PD-L1 инфильтрующие опухоль иммунные клетки (ИК) $<1\%$ площади опухоли в сравнении с $\geq 1\%$ площади опухоли), который определялся с помощью теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Пациенты были рандомизированы на получение атезолизумаба 840 мг или плацебо путем внутривенных инфузий в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла в сочетании с наб-паклитакселом (100 мг/м^2), который вводили путем внутривенной инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Пациенты получали лечение до подтвержденного рентгенографическим методом прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST 1.1 или до развития неприемлемого уровня токсичности. Лечение атезолизумабом могло быть продолжено в тех случаях, когда лечение наб-паклитакселом было прекращено вследствие развития неприемлемого уровня токсичности. Медиана количества циклов лечения составляла 7 для атезолизумаба и 6 для наб-паклитаксела в каждой группе лечения.

Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированными между группами лечения. Большинство пациентов были женского пола (99.6%), 67.5% — европеоидной расы, 17.8% — азиатами. Медиана возраста составляла 55 лет (диапазон: 20–86). Исходный функциональный статус по шкале ECOG равнялся 0 (58.4%) или 1 (41.3%). В целом, у 41% включенных в исследование пациентов имела место экспрессия PD-L1 на уровне $\geq 1\%$, у 27% имелись метастазы в печень, а у 7% — бессимптомные метастазы в головной мозг в исходный момент времени. Приблизительно половина пациентов получала таксаны (51%) или антрациклины (54%) в условиях (нео)адьювантной терапии. Демографические характеристики пациентов и опухолевое заболевание в исходный момент времени у пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ в целом были характерными для более широкой исследуемой популяции.

К комбинированным первичным конечным точкам эффективности относились выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя в популяции ИТТ (все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению) и среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ согласно критериям RECIST 1.1, а также общая выживаемость (ОВ) в популяции ИТТ и среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$. К вторичным конечным точкам эффективности относились частота объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа (ДО) согласно критериям RECIST 1.1.

Результаты в отношении ВБП, ЧОО и ДО из исследования IMpassion130 для пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ на момент заключительного анализа ВБП при медиане периода последующего наблюдения для оценки выживаемости, составлявшей 13 месяцев, обобщаются в таблице 20, а кривые Каплана-Мейера для ВБП представлены на рисунке 18. Пациенты с экспрессией PD-L1 на уровне $<1\%$ не продемонстрировали улучшение показателя ВБП при

НД РБ

9285 - 2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь от 12.08.2023 № 10/01-23/010

добавлении атезолизумаба к терапии наб-паклитакселом (ОР (отношение рисков) 0.94, 95% ДИ (доверительный интервал) 0.78, 1.13).

Обновленный анализ ОВ был проведен при медиане периода последующего наблюдения, составлявшей 18 месяцев; результаты в отношении ОВ представлены в таблице 20, а кривые Каплана-Мейера представлены на рисунке 19. Пациенты с экспрессией PD-L1 на уровне $<1\%$

Основные конечные точки эффективности	Атезолизумаб + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
---------------------------------------	--------------------------------	---------------------------

не продемонстрировали улучшение показателя ОВ при добавлении атезолизумаба к терапии наб-паклитакселом (ОР 0.97, 95% ДИ 0.78, 1.20). На момент проведения обновленного анализа ОВ был выполнен эксплоративный анализ ВБП, информация о котором представлена в таблице 20.

Эксплоративные анализы в подгруппах проводились среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$, при этом исследовались предшествующая (нео)адыювантная терапия, мутация BRCA1/2 и бессимптомные метастазы в головной мозг в исходный момент времени.

У пациентов, которые получали предшествующую (нео)адыювантную терапию (n=242), отношение рисков составляло 0.79 для ВБП и 0.82 для ОВ, в то время как у пациентов, не получавших предшествующую (нео)адыювантную терапию (n=127), отношение рисков составляло 0.44 для ВБП и 0.53 для ОВ.

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

Отсутствовали какие-либо свидетельства эффекта лечения у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг в исходный момент времени, хотя количество пациентов, получавших лечение, было небольшим; медиана ВБП составляла 2.2 месяца в группе, получавшей атезолизумаб в сочетании с наб-паклитакселом (n=15), по сравнению с 5.6 месяца в группе, получавшей плацебо в сочетании с наб-паклитакселом (n=11) (ОР 1.40; 95% ДИ 0.57, 3.44).

Таблица 20 – Сводные данные по эффективности у пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Основные конечные точки эффективности		Атезолизумаб + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
Первичные конечные точки эффективности		n=185 9285 - 2023	n=184 СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 157 (85.3%)
ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1) – Первичный анализ			
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 отношение рисков‡ (95% ДИ)		0.62 (0.49, 0.78)	
р-значение¹		<0.0001	
12-месячная ВБП (%)	29.1		16.4
ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1) – Обновленный эксплоративный анализ⁴			
Количество явлений (%)	149 (80.5%)		163 (88.6%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	7.5		5.3
95% ДИ	(6.7, 9.2)		(3.8, 5.6)
Стратифицированное отношение рисков‡ (95% ДИ)		0.63 (0.50-0.80)	
р-значение¹		<0.0001	
12-месячная ВБП (%)	30.3		17.3
ОВ¹,²,⁴			
Количество случаев смерти (%)	94 (50.8%)		110 (59.8%)
Медиана времени до развития явлений (месяцы)	25.0		18.0
95% ДИ	(19.55, 30.65)		(13.63, 20.07)
Стратифицированное отношение рисков‡ (95% ДИ)		0.71 (0.54, 0.93)	
Вторичные и эксплоративные конечные точки			
ЧОО по оценке исследователя (RECIST 1.1)³		n=185	n=183
Количество пациентов с лечебным эффектом (%)	109 (58.9%)		78 (42.6%)
95% ДИ	(51.5, 66.1)		(35.4, 50.1)
Количество случаев полного ответа (%)	19 (10.3%)		2 (1.1%)
Количество случаев частичного ответа (%)	90 (48.6%)		76 (41.5%)
Количество случаев стабильного заболевания	38 (20.5%)		49 (26.8%)
ДО по оценке исследователя³		n=109	n=78
Медиана в месяцах	8.5		5.5
95% ДИ	(7.3, 9.7)		(3.7, 7.1)

¹. На основании стратифицированного логрангового критерия.

². Сравнения ОВ между группами лечения среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ официально не проводились, согласно предварительно установленному иерархическому анализу.

³. Согласно заключительному анализу для ВБП, ЧОО, ДО и первому промежуточному анализу для ОВ

Основные конечные точки эффективности	Атезолизумаб + наб-паклитаксел	Плацебо + наб-паклитаксел
---------------------------------------	--------------------------------	---------------------------

9285 - 2023

- с датой завершения учета данных клинического исследования 17 апреля 2018 г.
4. Согласно эксплоративному анализу ВБП с датой завершения учета данных клинического исследования 2 января 2019 г.
5. Согласно финальному анализу для ОВ и эксплоративному анализу ВБП с датой завершения учета данных клинического исследования 14 апреля 2020 г.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

‡ Стратифицировано по наличию метастазов в печень и по предшествующему лечению таксаном.
ВБП = выживаемость без прогрессирования; RECIST = критерии оценки ответа при солидных опухолях;
в.1.1.; ДИ = доверительный интервал; ЧОО = частота объективного ответа; ДО = длительность ответа;
ОВ = общая выживаемость, NE = не поддается оценке

Рисунок 18: Кривая Каплана-Мейера для показателя выживаемости без прогрессирования среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ (IMpassion130)

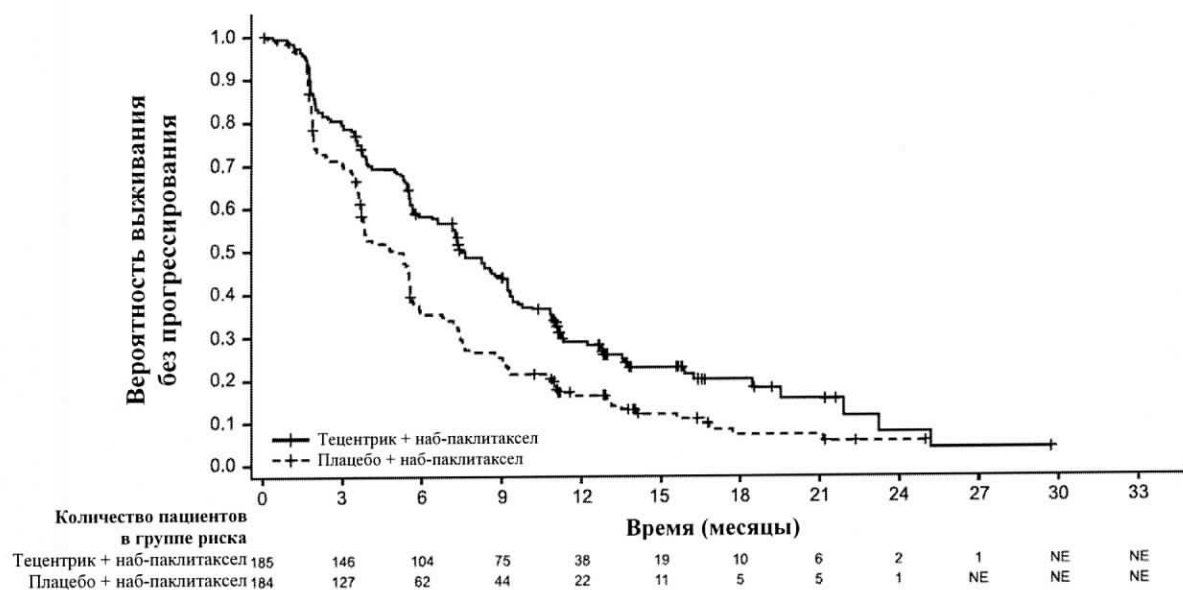
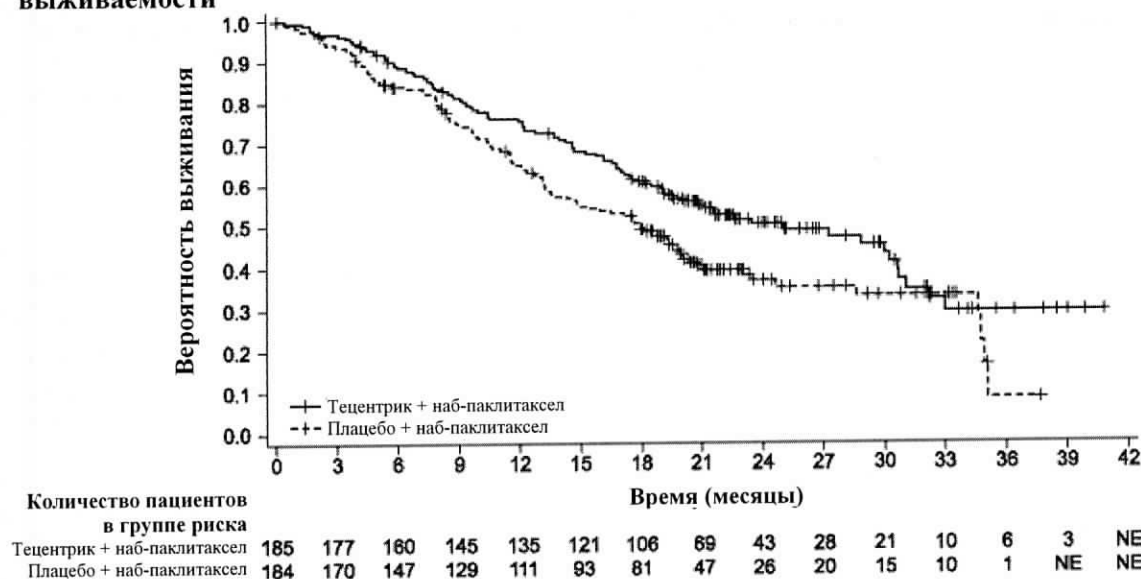


Рисунок 19: Кривая Каплана-Мейера для показателя общей выживаемости среди пациентов с экспрессией PD-L1 на уровне $\geq 1\%$ (IMpassion130) В ЕМА обновленный график общей выживаемости



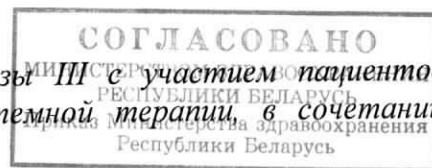
Время до ухудшения (сохраняющееся ухудшение на ≥ 10 баллов по сравнению с оценкой в исходный момент времени) показателя сообщаемого пациентом общего состояния здоровья/качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, который измерялся с помощью опросника по качеству жизни QLQ-C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака

(EORTC), была схожим в каждой группе лечения — это свидетельствует о том, что у всех пациентов сохранялась их исходная оценка согласно опроснику по качеству жизни, обусловленному состоянием здоровья (HRQoL), в течение сопоставимого периода времени.

Гепатоцеллюлярная карцинома

IMbrave150 (YO40245): рандомизированное исследование фазы III с участием пациентов с неоперабельной ГЦК, не получавших предшествующей системной терапии, в сочетании с бевацизумабом

9285 - 2023



Рандомизированное, многоцентровое, международное открытое исследование фазы III, IMbrave150, проводилось с целью оценки эффективности и безопасности атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом у пациентов с местнораспространенной, метастатической и/или неоперабельной ГЦК, не получавших предшествующей системной терапии. В общей сложности 501 пациент был рандомизирован (2: 1) на получение атезолизумаба (1200 мг) и бевацизумаба в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели путем внутривенных инфузий либо сорафениба 400 мг перорально два раза в сутки. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону, наличию макрососудистой инвазии и/или внепеченочного распространения, исходному уровню α -фетопroteина (AFP) и функциональному статусу по шкале ECOG.

Пациенты в обеих группах получали терапию до потери клинической эффективности либо до развития неприемлемого уровня токсичности. Пациенты могли прекратить терапию атезолизумабом или бевацизумабом (например, вследствие возникновения нежелательных явлений) и продолжить монотерапию до потери клинической эффективности либо до развития неприемлемого уровня токсичности, связанной с монотерапией.

В исследование были включены взрослые пациенты, у которых заболевание не поддавалось лечению либо прогрессировало после хирургического вмешательства и/или местно-регионарного лечения, относившиеся к классу A по классификации Чайлд-Пью, ECOG 0/1 и не получавшие предшествующей системной терапии. Кровотечение (включая случаи со смертельным исходом) представляет собой известную нежелательную реакцию на терапию бевацизумабом, а кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта — частое и угрожающее жизни осложнение у пациентов с ГЦК. Соответственно, пациенты должны были пройти обследование на наличие варикозного расширения вен в течение 6 месяцев до начала терапии и исключались из исследования в случае развития варикозного кровотечения в течение 6 месяцев до начала терапии, при наличии нелеченого или не полностью излеченного варикозного расширения вен с кровотечением или высоким риском развития кровотечения. В случае пациентов с активным гепатитом В требовалось, чтобы уровень ДНК вируса гепатита В составлял < 500 МЕ/мл в течение 28 дней до начала терапии в рамках исследования; при этом они должны были получать стандартную терапию против вируса гепатита В в течение не менее 14 дней до включения в исследование и на протяжении всего исследования.

Пациенты также исключались из исследования в случае наличия умеренного или тяжелого асцита, печеночной энцефалопатии в анамнезе, известной фибролампеллярной ГЦК; саркоматоидной ГЦК, смешанной холангиокарциномы и ГЦК; активной коинфекции, вызванной вирусом гепатита В и вирусом гепатита С; аутоиммунного заболевания в анамнезе, введения живой аттенуированной вакцины в течение 4 недель до рандомизации; введения системных иммуностимулирующих лекарственных средств в течение 4 недель или системных иммунодепрессантов в течение 2 недель до рандомизации; наличия нелеченых либо кортикостероид-зависимых метастазов в мозг. Оценка опухолей выполнялась каждые 6 недель в течение первых 54 недель после цикла 1, день 1, а затем каждые 9 недель.

Демографические характеристики и исходные характеристики заболевания в исследуемой популяции были хорошо сбалансированными между группами лечения. Медианный возраст составлял 65 лет (от 26 до 88 лет), 83 % пациентов были мужского пола.

Большинство пациентов были азиатами (57 %) и европеоидами (35 %). 40 % были из Азии (за

исключением Японии), а 60 % - из остального мира. Приблизительно у 75 % пациентов наблюдалась макрососудистая инвазия и/или внепеченочное распространение, а у 37 % исходный уровень АФР составлял ≥ 400 нг/мл. Исходный функциональный статус по шкале ECOG равнялся 0 (62 %) или 1 (38 %). Основными факторами риска развития ГЦК были инфицирование вирусом гепатита В у 48 % пациентов, инфицирование вирусом гепатита С у 22 % пациентов и невирусное заболевание у 31 % пациентов. ГЦК классифицировалась как относящаяся к стадии С по Барселонской системе стадирования рака печени у 82 % пациентов, стадий В у 16 % пациентов и стадии А у 3 % пациентов.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

К комбинированным первичным конечным точкам эффективности относились ОВ, ВБП по оценке ННК согласно критериям RECIST 1.1. На момент проведения первичного анализа медианный период последующего наблюдения для оценки выживаемости пациентов составлял 8,6 месяцев. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое улучшение ОВ и ВБП по оценке ННК согласно критериям RECIST 1.1 на фоне терапии атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом по сравнению с монотерапией сорафенибом. Также наблюдалось статистически значимое улучшение показателей подтвержденной частоты объективных ответов (ЧОО) по оценке ННК согласно критериям RECIST 1.1 и критериям RECIST, модифицированным для ГЦК (mRECIST).

Ключевые результаты эффективности первичного анализа обобщаются в Таблице 21.

Описательный обновленный анализ эффективности был проведен с медианой выживаемости в период наблюдения 15,6 месяцев. Медиана ОВ составила 19,2 месяца (95% ДИ: 17,0, 23,7) в группе атезолизумаб + бевацизумаб по сравнению с 13,4 месяца (95% ДИ: 11,4, 16,9) в группе сорафениба с ОР 0,66 (95% ДИ: 0,52, 0,85). Медиана ВБП по оценке IRF по RECIST v1.1 составила 6,9 месяца (95% ДИ: 5,8, 8,6) в группе атезолизумаб + бевацизумаб по сравнению с 4,3 месяцами (95% ДИ: 4,0, 5,6) в группе сорафениба с HR 0,65 (95% ДИ: 0,53, 0,81).

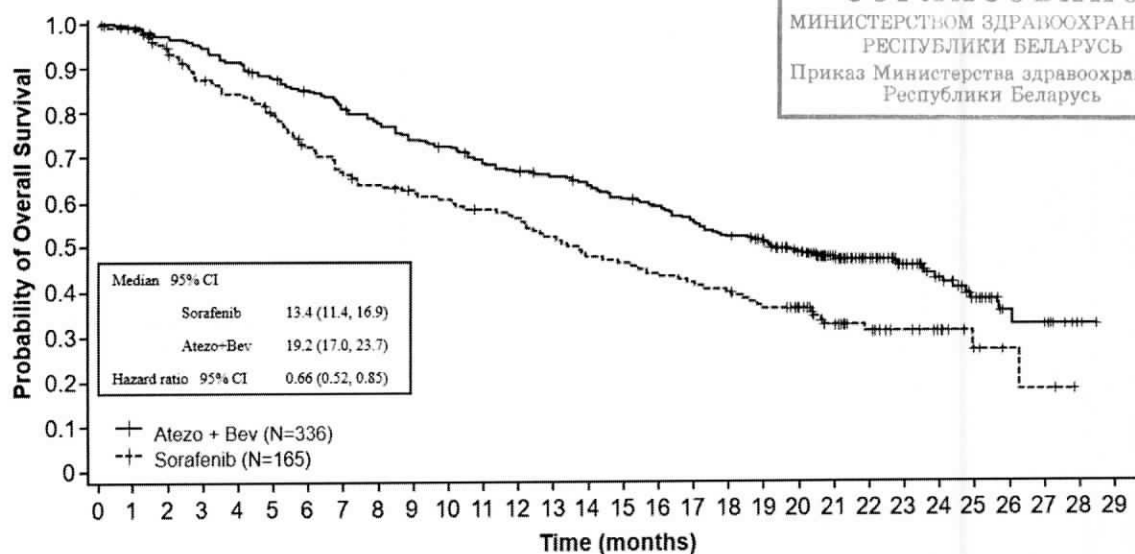
ЧОО по оценке IRF по RECIST v1.1 составил 29,8% (95% ДИ: 24,8, 35,0) в группе атезолизумаб + бевацизумаб и 11,3% (95% ДИ: 6,9, 17,3) в группе сорафениба. Медиана продолжительности ответа (DOR) по IRF-оценке по RECIST v1.1 у подтвержденных ответчиков составила 18,1 месяцев (95% ДИ: 14,6, NE) в группе атезолизумаб + бевацизумаб по сравнению с 14,9 месяцами (95% ДИ: 4,9, 17,0) в группе сорафениба.

Кривые Каплана-Мейера для ОС (обновленный анализ) и ВБП (первичный анализ) представлены на рисунках 20 и 21 соответственно.

Таблица 21: Обзор данных по эффективности (IMbrave150 первичный анализ)

Основные конечные точки оценки эффективности	Атезолизумаб + бевацизумаб	Сорафениб
Анализ ОВ*	n=336	n=165
Количество летальных исходов (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Медиана времени до наступления события (в месяцах)	NE	13,2
95% ДИ	(NE, NE)	(10,4, NE)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,58 (0,42, 0,79)	
p-значение ¹	0,0006	
6-месячная ОВ (%)	84,8%	72,3%
ВБП, согласно по оценке исследователя RECIST 1.1	n=336	n=165
Количество событий (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Средняя продолжительность ВБП (в месяцах)	6,8	4,3
95% ДИ	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Стратифицированное отношение рисков [‡] (95% ДИ)	0,59 (0,47, 0,76)	
p-значение ¹	<0,0001	
6-месячная ВБП (%)	54,5%	37,2%
ЧОО, согласно оценке исследователя, RECIST 1.1	n=326	n=159
Количество пациентов с подтвержденным лечебным эффектом (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% ДИ	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
p-значение ²	<0,0001	
Количество полных ответов (%)	18 (5,5%)	0
Количество частичных ответов (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Количество случаев стабилизации заболевания (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
Длительность ответа согласно оценке ННК, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Медианное значение (в месяцах)	NE	6,3
95% ДИ	(NE, NE)	(4,7, NE)
Диапазон (в месяцах)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
ЧОО согласно оценке ННК, ГЦК mRECIST	n = 325	n = 158
Количество пациентов с подтвержденным лечебным эффектом (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% ДИ	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
p-значение ²	<0,0001	
Количество полных ответов (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Количество частичных ответов (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Количество случаев стабилизации заболевания (%)	127 (39,1%)	69 (43,4%)
Длительность ответа согласно оценке ННК, ГЦК mRECIST	n = 108	n = 21
Медианное значение (в месяцах)	NE	6,3
95% ДИ	(NE, NE)	(4,9, NE)
Диапазон (в месяцах)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
[‡] Stratified by geographic region (Asia excluding Japan vs rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs. absence), and baseline AFP (<400 vs. ≥400 ng/mL) 1. Based on two-sided stratified log-rank test 2. Nominal p-values based on two-sided Cochran-Mantel-Haenszel test + Denotes a censored value PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ; CI=confidence interval; ORR=objective response rate; DOR=duration of response; OS=overall survival; NE=not estimable		

Рисунок 20: Кривая Каплана-Мейера: общая выживаемость в популяции ИТТ (IMbrave150 обновленный анализ)

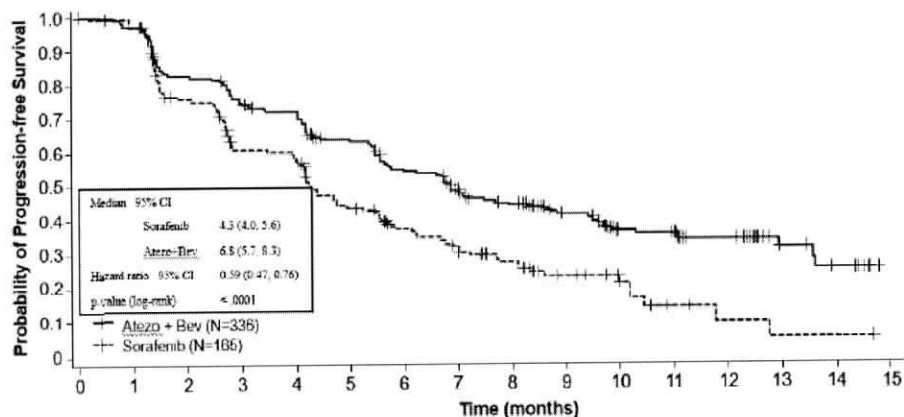


No. of Patients at Risk

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

Hazard ratio is from stratified analysis. Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs absence) and AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) at screening per IxRS.

Рисунок 21: Кривая Каплана-Мейера: выживаемость без прогрессирования по оценке ННК согласно критериям RECIST 1.1 в популяции ИТТ (IMbrave150 первичный анализ)



No. of Patients at Risk

Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Hazard ratio and p-value are from stratified analysis. Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs absence) and AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) at screening per IxRS.

Альвеолярная саркома мягких тканей

Эффективность лекарственного препарата Тецентрик была оценена в рамках открытого исследования в одной группе ML39345 (NCT03141684) с участием 49 взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше с неоперабельной или метастатической АСМТ. У пациентов, соответствующих критериям участия в исследовании, должна была быть гистологически или цитологически подтвержденная АСМТ, не поддающаяся хирургическому лечению, и показатель общего состояния по шкале ECOG на уровне ≤ 2.

Пациенты исключались из участия в исследовании, если у них были известные первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) либо симптоматические метастазы в ЦНС, известное клинически значимое заболевание печени, идиопатический фиброз легких в анамнезе, пневмонит, пневмония с исходом в склероз или признаки активного пневмонита при скрининговой компьютерной томографии грудной клетки.

Взрослые пациенты получали препарат в дозе 1 200 мг внутривенно, а дети в дозе 15 мг/кг (до максимальной дозы 1 200 мг) внутривенно раз в 21 день до прогрессирования заболевания либо развития недопустимых токсических эффектов.

Основными конечными точками эффективности были общая частота ответа (ORR) и продолжительность ответа (DOR) по оценке независимого наблюдательного комитета в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) вер. 1.1.

В исследование было включено в общей сложности 49 пациентов. Медианный возраст пациентов составил 31 год (диапазон: 12–70); 2% взрослых пациентов (n = 47) были старше 65 лет, а дети (n = 2) были старше 12 лет; 51% пациентов были женщинами, 55% европеоидами, 29% негроидами или афроамериканцами, 10% монголоидами; у 53% пациентов показатель общего состояния по шкале ECOG составил 0, а у 45% – 1. Все пациенты ранее перенесли хирургическое вмешательство по поводу АСМТ, а 55% пациентов получили по крайней мере одну линию лечения АСМТ; при этом 55% получали лучевую терапию, а 53% получали химиотерапию. У всех пациентов, сообщивших об стадии заболевания на момент постановки диагноза, была стадия IV.

Данные по эффективности, полученные в рамках указанного исследования, резюмируются в таблице 22.

Таблица 22. Данные по эффективности, полученные в рамках исследования ML39345

Конечная точка	Все пациенты (N = 49)
Общая частота ответа (95%-ый ДИ)^a	24% (13; 39)
Полный ответ, n	0
Частичный ответ, n (%)	12 (24)
Продолжительность ответа	
Медианная, месяц (95%-ый ДИ)	NE (17,0; NE)
Диапазон	1+; 41+
Длительность ответа ≥ 6 месяцев, n (%)	8 (67%)
≥ 12 месяцев, n (%)	5 (42%)

ДИ: доверительный интервал; N: количество пациентов; +: цензурированные данные

^a 95%-ый ДИ, определенный на основе точного метода Клоппера—Пирсона.

Эффективность у пожилых пациентов

В целом, различий в эффективности применения препарата между пациентами в возрасте ≥65 лет и более молодыми пациентами, получавшими монотерапию атезолизумаба, не наблюдалось. В ходе исследования IMpower150 возраст в ≥65 лет был связан с пониженным эффектом атезолизумаба у пациентов, принимавших данный препарат в комбинации с карбоплатином и паклитакселом.

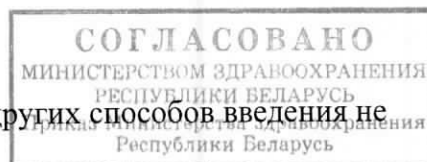
В ходе исследований IMpower150 и IMpower133, количество данных по пациентам в возрасте ≥75 лет слишком ограничено, чтобы можно было составить заключение по данной популяции пациентов.

5.2 Фармакокинетические свойства

Экспозиция атезолизумаба повышалась пропорционально дозе в диапазоне доз от 1 мг/кг до 20 мг/кг включая фиксированную дозу 1200 мг, вводимую каждые 3 недели. Популяционный анализ, который включал 472 пациента, описывал фармакокинетику атезолизумаба в диапазоне доз: от 1 до 20 мг / кг с использованием линейной двухкамерной модели распределения с элиминацией первого порядка. Фармакокинетические свойства атезолизумаба при внутривенном введении в дозе 840 мг каждые 2 недели, 1 200 мг каждые 3 недели и 1 680 мг каждые 4 недели одинаковы; ожидается, что при данных трех режимах дозирования будут достигаться сопоставимые показатели общей экспозиции. Данные популяционного фармакокинетического анализа позволяют предположить, что равновесное состояние достигается через 6-9 недель (2-3 цикла) при

многократном введении. Средний коэффициент накопления для показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальной концентрации (C_{max}) и минимальной концентрации (C_{min}) составил 1.91, 1.46 и 2.75, соответственно.

9285 - 2023



Абсорбция

Атезолизумаб вводится в виде внутривенной инфузии. Исследования других способов введения не проводились.

Распределение

Данные популяционного фармакокинетического анализа показывают, что объем распределения в центральной камере составляет 3.28 л, а объем распределения в равновесном состоянии равняется 6.91 л у среднестатистического пациента.

Биотрансформация

Метаболизм атезолизумаба напрямую не изучался. Основным путем выведения антител является катаболизм.

Элиминация

Данные популяционного фармакокинетического анализа показывают, что клиренс атезолизумаба составляет 0.200 л/сутки, а среднестатистический период полувыведения равняется 27 дням

Применение в особых группах пациентов

На основании результатов фармакокинетического анализа в популяции и анализа экспозиции-ответа установили, что возраст (21-89 лет), регион, этническая принадлежность, почечная недостаточность, легкая печеночная недостаточность, уровень экспрессии PD-L1 или состояние больного по шкале ECOG не влияют на фармакокинетику атезолизумаба. Масса тела, пол, положительный статус АТА (антитерапевтических антител), уровни альбумина и опухолевая нагрузка оказывают статистически, но не клинически значимый эффект на фармакокинетику атезолизумаба. Коррекция дозы не требуется.

Применение у лиц пожилого возраста

Специальные исследования по применению атезолизумаба у лиц пожилого возраста не проводились. Влияние возраста на фармакокинетику атезолизумаба оценили в ходе популяционного фармакокинетического анализа. На основании данных о пациентах в возрасте 21-89 лет (n=472), со средним возрастом 62 года, возраст не оказывает влияния на фармакокинетику атезолизумаба. Не выявили клинически значимых отличий в фармакокинетики атезолизумаба у пациентов <65 лет (n=274), пациентов 65-75 лет (n=152) и пациентов >75 лет (=46) (см. раздел 4.2).

Дети

Данные по фармакокинетики, полученные в рамках одного многоцентрового открытого исследования ранней фазы, проводившегося с участием детей (< 18 лет, n = 69) и молодежи (18-30 лет, n = 18), показывают, что клиренс и объем распределения атезолизумаба у детей, получавших атезолизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели, и молодых пациентов, получавших 1200 мг атезолизумаба каждые 3 недели, при нормализации по массе тела были сопоставимы, при этом у детей экспозиция имела тенденцию к снижению по мере снижения массы тела. Эти различия не были связаны со снижением концентрации атезолизумаба до уровня ниже терапевтической целевой экспозиции. Данные в отношении детей в возрасте младше 2 лет ограничены, поэтому сделать окончательные выводы не представляется возможным.

Применение у лиц с нарушением функции почек

Отдельные исследования применения атезолизумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводились. В ходе популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых различий клиренса атезолизумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 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 больше или равная 90 мл/мин/1.73 м²; n=140). Нарушение функции почек тяжелой степени было диагностировано только у нескольких пациентов (рСКФ 15-29 мл/мин/1.73 м²; n=8) (см. раздел 4.2). Влияние тяжелой почечной недостаточности на фармакокинетику атезолизумаба неизвестно.

9285 - 2023

Применение у лиц с нарушением функции печени

Отдельные исследования применения атезолизумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводились. В ходе фармакокинетического анализа популяции не было выявлено клинически значимых различий клиренса атезолизумаба у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (билирубин $\leq$ ВГН и АСТ>ВГН или билирубин от $>1.0 \times$ до $1.5 \times$ ВГН и любой показатель АСТ) и нормальной функцией печени (билирубин и АСТ $\leq$ ВГН). Данные о пациентах с тяжелым нарушением функции печени (билирубин крови $> 3 \times$ ВГН и любой показатель АСТ) отсутствуют. Данные о пациентах с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Печеночная недостаточность определялась по критериям дисфункции печени Национального института рака (NCI) (см. раздел 4.2). Воздействие тяжелого нарушения функции печени (билирубин крови $> 3 \times$ ВГН и любой показатель АСТ) на фармакокинетику атезолизумаба не определено.

5.3 Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности для определения канцерогенного потенциала атезолизумаба не проводились.

Мутагенность

Исследования мутагенности для определения мутагенного потенциала атезолизумаба не проводились. Тем не менее, не ожидается, что моноклональные тела будут изменять ДНК или хромосомы.

Фертильность

Исследования фертильности при применении атезолизумаба не проводились; тем не менее, в исследование хронической токсичности была включена оценка репродуктивных органов самцов и самок яванских макаков. При еженедельном введении атезолизумаба самкам обезьян при расчетном значении AUC, примерно в 6 раз превышающем AUC у пациентов, принимающих препарат в рекомендованной дозе, происходило нарушение менструального цикла и коррелировало с отсутствием новых желтых тел в яичниках, что носило обратимый характер. Влияние на репродуктивные органы самцов отсутствовало.

Тератогенность

Исследований репродуктивной токсичности или тератогенности атезолизумаба на животных не проводились. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может привести к иммунному отторжению развивающегося плода, что ведет к его гибели. Введение атезолизумаба может причинить вред плоду, включая летальный исход.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

Уксусная кислота ледяная

Сахароза

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

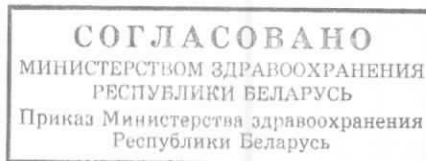
В отсутствие исследований совместимости это лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые были перечислены в разделе 6.6.

9285 - 2023

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.



Разведенный раствор

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность при использовании в течение 24 часов с момента приготовления при температуре $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в течение 30 дней с момента приготовления при температуре от 2 до 8° C.

С микробиологической точки зрения, приготовленный раствор для инфузий подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 °C до 8 °C или 8 часов при температуре окружающей среды ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) (за исключением случаев, когда разведение выполняется в контролируемых и валидированных асептических условиях).

Условия отпуска По рецепту.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 °C – 8 °C. Флакон хранить в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать. Не встряхивать.

Информация об условиях хранения после разведения лекарственного препарата представлена в разделе 6.3.

6.5 Упаковка

По 1200 мг/20 мл или 840 мг/14 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ/Ф.США/ЯФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

При упаковке на РУП «Белмедпрепараты» наносится этикетка контроля вскрытия с утвержденным дизайном, содержащим логотип компании.

6.6 Особые меры предосторожности при обращении с препаратом и его утилизации

Препарат Тецентрик не содержит антимикробных консервантов и должен приготавливаться медицинским работником в асептических условиях для обеспечения стерильности приготовленных растворов. Используйте стерильные иглу и шприц для приготовления препарата Тецентрик.

Не встряхивать.

Приготовление, обращение и хранение в асептических условиях

При приготовлении инфузии необходимо обеспечить обращение в асептических условиях. Приготовление должно:

- Выполняться в асептических условиях обученным персоналом в соответствии с правилами надлежащей практики, особенно в части, касающейся приготовления лекарственных средств для парентерального применения.

- Выполняться в вытяжном шкафу с ламинарным потоком либо в боксе биологической безопасности с соблюдением стандартных мер предосторожности для безопасного обращения с лекарственными средствами для внутривенного введения.
- сопровождаться последующим надлежащим хранением приготовленного раствора для внутривенных инфузий для поддержания асептических условий.

Инструкции по разведению

Для рекомендованной дозы 1200 мг: 20 мл концентрата препарата Тецентрик извлекают из флакона и разводят в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина (ПО) или полипропилена (ПП), с раствором для инъекций натрия хлорида 9 мг/мл (0.9 %). После разведения концентрация разведенного раствора должна составлять 3,2 – 16,8 мг/мл.

Пакет следует осторожно перевернуть, чтобы перемешать раствор во избежание пенообразования. После приготовления препарат подлежит немедленному введению (см. раздел 6.3).

Для рекомендованной дозы 840 мг: 14 мл концентрата препарата Тецентрик извлекают из флакона и переносят для разбавления в инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ), полиолефина (ПО), полиэтилена (ПЭ) или полипропилена (ПП), содержащий раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций. После разбавления концентрация разведенного раствора должна составлять 3,2 – 16,8 мг/мл.

Для рекомендованной дозы 1680 мг: 28 мл концентрата препарата Тецентрик извлекают из двух флаконов Тецентрик 840 мг/14мл и переносят для разбавления в инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ), полиолефина (ПО), полиэтилена (ПЭ) или полипропилена (ПП), содержащий раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инъекций. После разбавления концентрация разведенного раствора должна составлять 3,2 – 16,8 мг/мл.

До введения лекарственные формы для парентерального применения подлежат тщательному осмотру на предмет наличия включений и изменения цвета. При наличии посторонних включений или изменения цвета использование раствора не допускается.

Не наблюдалось несовместимости между препаратом Тецентрик и инфузионным пакетом с контактными поверхностями из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена (ПЭ) или полиолефина (ПО). Кроме того, не отмечалось несовместимости с мембранами фильтров из полиэфирсульфона или полисульфона, а также инфузионными системами и другими инфузионными принадлежностями из ПВХ, ПЭ, полибутадиена и полиэфируретана. Использование встроенных мембран фильтров является необязательным.

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

Утилизация

Следует минимизировать выброс препарата Тецентрик в окружающую среду. Неиспользованное лекарственное средство или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.

9285 - 2023

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

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

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

В случае упаковки и выпуска серии на РУП «Белмедпрепараты» претензии потребителей направлять по адресу:

РУП «Белмедпрепараты»

Республика Беларусь,

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, тел/факс: (+375 17) 220 37 16

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**