

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 20.03.2017 № 295
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15872/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.07.2019 № 1625

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Тецентрик®
(Tecentriq®)

Склад:

діюча речовина: atezolizumab;

1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу:

допоміжні речовини: L-гістидин, кислота оцтова льодяна, сахароза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою рідину від безбарвного до злегка жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ. L01X

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Атезолізумаб є неглікозильованим імуноглобуліном IgG1 каппа, який має розраховану молекулярну масу 145 кДа. Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту.

PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини.

Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів.

Клінічна ефективність

Уротеліальна карцинома

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася в багатоцентровому відкритому дослідженні IMvigor210 (когорта 1) за участю 119 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія і які раніше або не отримували лікування, або захворювання яких прогресувало щонайменше через 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Пацієнти вважалися такими, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія, якщо вони відповідали одному із таких критеріїв включення у дослідження: порушення функції нирок [кліренс креатиніну від 30 до 59 мл/хв],

оцінка загального стану за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) = 2, втрата слуху ≥ 25 децибел (дБ) за результатами двох суміжних обстежень або периферична нейропатія ступеня 2–4. Із цього дослідження були виключені пацієнти з: аутоімунним захворюванням в анамнезі; активними або кортикостероїдозалежними метастазами в головний мозок, застосуванням живих ослаблених вакцин протягом 28 днів перед включенням у дослідження або застосуванням системних імуностимулюючих засобів протягом 6 тижнів чи системних імуносупресивних препаратів протягом 2 тижнів перед включенням у дослідження. Пацієнти отримували Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Оцінку відповіді з боку пухлини проводили кожні 9 тижнів протягом перших 54 тижнів та кожні 12 тижнів надалі.

Дані щодо підтвердженої частоти загальної відповіді в усіх пацієнтів та у двох підгрупах експресії PD-L1 наведено у таблиці 1. Медіана тривалості подальшого спостереження у цьому дослідженні становила 14,4 місяця.

Таблиця 1

Результати ефективності в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

Параметр	Усі пацієнти	Підгрупи за експресією PD-L1	
	N=119	Експресія PD-L1 < 5% в ІК ¹ (N=87)	Експресія PD-L1 \geq 5% в ІК ¹ (N=32)
Кількість підтверджених відповідей за незалежною оцінкою	28	19	9
Частота загальної відповіді, % (95% ДІ)	23,5% (16,2, 32,2)	21,8% (13,7, 32)	28,1% (13,8, 46,8)
Повна відповідь (%)	6,7%	6,9%	6,3%
Часткова відповідь (%)	16,8%	14,9%	21,9%
Медіана тривалості відповіді, місяці (діапазон)	НД (3,7, 16,6+)	НД (3,7, 16,6+)	НД (8,1, 15,6+)

НД = не досягнуто.

+ Вказує на цензурований показник.

ДІ – довірчий інтервал.

¹ Експресія PD-L1 в імунних клітинах (ІК), що інфільтрують пухлину.

IMvigor130 – багатоцентрове рандомізоване дослідження, що триває, за участю пацієнтів з метастатичною уротеліальною карциномою, які раніше не отримували лікування та яким не підходить платиновмісна хіміотерапія. У дослідження включалися як пацієнти, яким підходить цисплатинвмісна хіміотерапія, так і пацієнти, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія. Зразки пухлин досліджувалися проспективно методом VENTANA PD-L1 (SP142) у центральній лабораторії. Незалежний комітет з моніторингу даних для цього дослідження провів аналіз ранніх даних і виявив, що у пацієнтів з експресією PD-L1 <5%, які отримували монотерапію препаратом Тецентрик®, спостерігалось зниження виживаності порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію на основі препарату платини. Незалежний комітет з моніторингу даних рекомендував закрити групу монотерапії з подальшим накопиченням даних щодо пацієнтів з низькою експресією PD-L1, однак інші зміни не були рекомендовані для цього дослідження, включаючи жодних змін терапії пацієнтів, які вже були рандомізовані та отримували лікування у групі монотерапії.

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, які раніше отримували лікування

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася в дослідженні IMvigor210 (когорта 2), багатоцентровому відкритому одногруповому дослідженні за участю 310 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або у яких спостерігалось прогресування захворювання протягом 12 місяців лікування платиновмісною неoad'ювантною або ад'ювантною хіміотерапією. Пацієнти отримували Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або рентгенологічного чи клінічного прогресування. Із 310 пацієнтів у 32% рівень експресії PD L1 \geq 5%. У решти 68% пацієнтів рівень експресії PD-L1 < 5%.

Дані щодо підтвердженної частоти загальної відповіді та медіани тривалості відповіді в усіх пацієнтів і у двох підгрупах експресії PD L1 наведено в таблиці 2. Медіана тривалості подальшого спостереження у цьому дослідженні становила 32,9 місяця.

Таблиця 2

Результати ефективності в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

Параметр	Усі пацієнти	Підгрупи за експресією PD-L1	
	N=310	Експресія PD-L1 < 5% в ІК ¹ (N=210)	Експресія PD-L1 \geq 5% в ІК ¹ (N=100)
Кількість підтверджених відповідей за незалежною оцінкою	46	20	26
Частота загальної відповіді % (95% ДІ)	14,8% (11,2, 19,3)	9,5% (5,9, 14,3)	26% (17,7, 35,7)
Повна відповідь (%)	5,5%	2,4%	12,0%
Часткова відповідь (%)	9,4%	7,1%	14,0%
Медіана тривалості відповіді, місяці (діапазон)	27,7 (2,1+, 33,4+)	20,9 (2,1+, 33,4+)	29,7 (4,2, 31,2+)

+ Вказує на цензурований показник.

¹ Експресія PD-L1 в імунних клітинах (ІК), що інфільтрують пухлину.

Метастатичний непластоклітинний недрібноклітинний рак легені, раніше не лікований хіміотерапевтичними препаратами

Ефективність препарату Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином вивчалася в багатоцентровому міжнародному рандомізованому (1:1:1) відкритому дослідженні IMpower150 за участю 1202 пацієнтів з метастатичним непластоклітинним НДКРЛ. В дослідження були включені пацієнти з ІV стадією непластоклітинного НДКРЛ, які раніше не отримували хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання, однак могли отримувати у разі необхідності попередню терапію інгібітором EGFR або ALK - кінази, незалежно від статусу PD-L1 або Т-ефекторного гена (tGE) та загальносоматичним статусом за шкалою ECOG 0 або 1.

Результати щодо ефективності наведено в таблиці 3

Таблиця 3

Результати ефективності в дослідженні IMpower150

Параметр	Група С: бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин N = 337	Група В: Тецентрик® з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином N = 359	Група А: Тецентрик® з паклітакселом та карбоплатином N = 349
Загальна виживаність ¹			
Смерті (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
Медіана, місяці	14,7	19,2	19,4
(95% ДІ)	(13,3, 16,9)	(17, 23,8)	(15,7, 21,3)
Відношення ризиків ² (95% ДІ)	---	0,78 (0,64, 0,96)	0,84 (0,72, 1,08)
р-величина ³	---	0,016 ⁴	0,204 ⁵
Вживаність без прогресування ⁶			
Кількість подій (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
Медіана, місяці	7	8,5	6,7
(95% ДІ)	(6,3, 7,9)	(7,3, 9,7)	(5,6, 6,9)
Відношення ризиків ² (95% ДІ)	---	0,71 (0,59, 0,85)	0,94 (0,79, 1,13)
р-величина ³	---	0,0002 ⁷	0,5219
Частота об'єктивної відповіді ⁶			
Кількість пацієнтів, які відповіли на лікування (%)	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)
(95% ДІ)	(37, 48)	(49, 60)	(38, 48)
Повна відповідь	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
Часткова відповідь	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
Тривалість відповіді ⁶	n = 142	n = 196	n = 150
Медіана (місяці)	6,5	10,8	9,5
(95% ДІ)	(5,6, 7,6)	(8,4, 13,9)	(7, 13)

Параметр	Група С: бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин N = 337	Група В: Тецентрик® з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином N = 359	Група А: Тецентрик® з паклітакселом та карбоплатином N = 349
----------	--	--	--

¹На основі результатів проміжного аналізу загальної виживаності.

²Стратифікація за статтю, наявністю метастазів у печінку та статусом експресії PD-L1 на пухлинних клітинах та імунних клітинах, що інфільтрують пухлину.

³На основі стратифікованого логрангового критерію у порівнянні з групою С.

⁴У порівнянні з попередньо присвоєним $\alpha=0,0174$ (двобічним) для цього проміжного аналізу.

⁵У порівнянні з попередньо присвоєним $\alpha=0,0128$ (двобічним) для цього проміжного аналізу.

⁶За оцінкою незалежного контролюючої закладу за критеріями RECIST v1.1.

⁷У порівнянні з попередньо присвоєним $\alpha=0,006$ (двобічним) для фінального аналізу виживаності без прогресування.

ДІ–довірчий інтервал.

Раніше лікований метастатичний недрібноклітинний рак легені

Ефективність препарату Тецентрик® вивчалася у багатоцентровому міжнародному, рандомізованому (1:1) відкритому дослідженні ОАК, що проводилося за участю пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після режиму терапії на основі препаратів платини.

Результати щодо ефективності наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати ефективності в дослідженні ОАК

	Тецентрик®	Доцетаксел
Загальна виживаність у перших 850 пацієнтів		
Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Смерті (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медіана, місяці	13,8	9,6
(95% ДІ)	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Відношення ризиків ¹ (95% ДІ)	0,74 (0,63, 0,87)	
p-величина ²	0,0004 ³	
Вживаність без прогресування		
Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Події (%)	380 (89%)	375 (88%)
Прогресування (%)	332 (78%)	290 (68%)
Смерті (%)	48 (11%)	85 (20%)
Медіана, місяці	2,8	4,0
(95% ДІ)	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Відношення ризиків ¹ (95% ДІ)	0,95 (0,82, 1,10)	
Частота загальної відповіді ⁴		
Кількість пацієнтів	N=425	N=425
Частота загальної відповіді, n (%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% ДІ)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
Повна відповідь	6 (1%)	1 (0,2%)
Часткова відповідь	52 (12%)	56 (13%)
Тривалість відповіді ³	N=58	N=57
Медіана, місяці	16,3	6,2
(95% ДІ)	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)
Загальна виживаність у всіх 1225 пацієнтів		

Кількість пацієнтів	N=613	N=612
Смерті (%)	384 (63%)	409 (67%)
Медіана, місяці	13,3	9,8
(95% ДІ)	(11,3, 14,9)	(8,9, 11,3)
Відношення ризиків ¹ (95% ДІ)	0,79 (0,69, 0,91)	
p-величина ²	0,0013 ⁵	

¹ Стратифікація за експресією PD-L1 в імунних клітинах, що інфільтрують пухлину, за кількістю попередніх режимів хіміотерапії та гістологічною характеристикою.

² На основі стратифікованого логрангового критерію.

³ Порівняно з попередньо присвоєним $\alpha = 0,03$ для цього аналізу.

⁴ За RECIST v1.1 (Критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах v1.1).

⁵ Порівняно з присвоєним $\alpha = 0,0177$ для цього проміжного аналізу на основі 86% інформації із застосуванням граничних критеріїв О'Брайєна–Флемінга
ДІ–довірчий інтервал; NE–не підлягає оцінці

Фармакокінетика.

У пацієнтів експозиція атезоліумабу збільшувалася пропорційно дозі в діапазоні доз від 1 мг/кг до 20 мг/кг, включаючи дозу 1200 мг, яку вводили кожні 3 тижні. Кліренс (CV%) становив 0,20 л/добу (29%), об'єм розподілу в рівноважному стані становив 6,9 л і термінальний період напіввиведення становив 27 днів. Рівноважний стан досягається через 6–9 тижнів (від 2 до 3 курсів). Коефіцієнт системного накопичення для площі під кривою «концентрація-час» (AUC), максимальної концентрації (C_{max}) і мінімальної концентрації (C_{min}) був 1,9-, 1,5- і 2,8-кратним відповідно. Кліренс атезоліумабу зменшувався з часом із середнім максимальним зниженням (CV%) від вихідного значення приблизно 17% (41%). Однак зниження кліренсу не вважалося клінічно значимим.

Особливі групи пацієнтів

Вік (21–89 років), маса тіла, стать, рівень альбуміну, пухлинне навантаження, регіон або раса, порушення функції нирок легкого чи помірного ступеня (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) від 30 до 89 мл/хв/1,73 м²), порушення функції печінки легкого ступеня (рівень білірубіну \leq VMH і АСТ $>$ VMH або рівень білірубіну від $>$ 1 до 1,5 \times VMH і будь-який рівень АСТ), рівень експресії PD-L1 або загальний стан (за шкалою ECOG) не мали клінічно значущого впливу на системну експозицію атезоліумабу. В дослідженнях ОАК та ІМpower150 (лише група Тецентрик[®], бевацизумаб, паклітаксел, карбоплатин) кліренс атезоліумабу у пацієнтів, у яких були виявлені антитіла до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, був на 25% та 18% відповідно вищим порівняно з кліренсом у пацієнтів з негативним результатом тестування на вказані антитіла.

Вплив тяжкого порушення функції нирок або помірного чи тяжкого порушення функції печінки на фармакокінетику атезоліумабу невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не підходить цисплатинвісна хіміотерапія та у яких пухлина експресує PD-L1 (PD-L1 пофарбовані імунні клітини, що інфільтрують пухлину, покривають \geq 5% площі пухлини) або
- яким не підходить жодна платиновмісна хіміотерапія незалежно від рівня експресії PD-L1 пухлиною, або
- у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії.

Лікування першої лінії у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень без геномних пухлинних аберацій EGFR або ALK.

Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до атезоліумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенціал щодо взаємодії атезоліумабу з іншими препаратами невідомий.

Особливості застосування.

Імуноопосередкований пневмоніт

Тецентрик® може спричиняти, у тому числі летальні, імуноопосередкований пневмоніт або інтерстиційне захворювання легень, що потребують застосування кортикостероїдів. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів пневмоніту із використанням рентгенологічного обстеження пацієнтів із підозрою на розвиток пневмоніту. При пневмоніті ступеня 2 або вищого слід застосовувати стероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу, преднізон або еквівалент, з подальшою поступовою їх відміною. Залежно від ступеня тяжкості лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти або відмінити назавжди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), пневмоніт виникав у 2,5% пацієнтів, включаючи імуноопосередкований пневмоніт ступеня 3 (0,6%), ступеня 4 (0,1%) та ступеня 5 (< 0,1%). Медіана часу до виникнення пневмоніту становила 3,6 місяця (від 3 днів до 20,5 місяця), медіана тривалості пневмоніту становила 1,4 місяця (від 1 дня до 15,1 місяця). Симптоми пневмоніту зникли у 67% пацієнтів. Пневмоніт призвів до відміни препарату Тецентрик® у 0,4% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 1,5% пацієнтів, включаючи 0,8% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі \geq 40 мг на добу або еквівалент) з медіаною тривалості застосування 4 дні (від 1 дня до 45 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Частота розвитку пневмоніту в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, становила 4,5%, у тому числі явищ 3–4 (1,8%) ступеню. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 4% пацієнтів, у тому числі для 2,8% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів (преднізон у дозі \geq 40 мг на добу або еквівалент), медіана тривалості застосування–3 дні (від 1 дня до 43 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Імуноопосередкований гепатит

Тецентрик® може спричиняти патологічні зміни показників функціональних проб печінки та імуноопосередкований гепатит, що потребують застосування кортикостероїдів. Повідомляти про летальні випадки. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення симптомів гепатиту під час та після припинення лікування препаратом Тецентрик®, включаючи клінічний біохімічний моніторинг. При підвищенні рівня АЛТ, АСТ та/або загального білірубину до ступеня 2 або більш високого слід застосовувати стероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу преднізон або еквівалент з подальшою поступовою їх відміною. Залежно від ступеня тяжкості лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти або відмінити назавжди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® (див. розділ «Побічні реакції»), гепатит виникав у 9% пацієнтів, в т.ч. ступеня 3 (2,3%), ступеня 4 (0,6%) та ступеня 5 (< 0,1%). Медіана часу до виникнення гепатиту становила 1,4 місяця (від 1 дня до 25,8 місяця), медіана тривалості становила 24 дні (від 1 дня до 13 місяців). Симптоми гепатиту зникли у 71% пацієнтів. Гепатит призводив до відміни препарату Тецентрик® у 0,4% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 2% пацієнтів, для 1,3% пацієнтів було необхідним застосування кортикостероїдів у високих дозах з медіаною тривалості

застосування 3 дні (від 1 дня до 35 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Частота розвитку гепатиту в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®], становила 12,1%, у тому числі явищ 3–4 (4%) ступеня. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 3,8% пацієнтів, у тому числі для 2,6% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів, медіана тривалості застосування—7 днів (від 1 дня до 68 днів), з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Імуноопосередкований коліт

Тецентрик[®] може спричиняти імуноопосередкований коліт або діарею, що потребують застосування кортикостероїдів. Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення ознак та симптомів діареї або коліту. При виникненні діареї або коліту ступеня 2 або 3 лікування препаратом Тецентрик[®] слід відкласти. Якщо симптоми зберігаються довше 5 днів або рецидивують, слід застосовувати кортикостероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу, преднізон або еквівалент з подальшою поступовою відміною кортикостероїдів при діареї або коліті ступеня 2. Залежно від ступеня тяжкості, лікування препаратом Тецентрик[®] слід перервати або відмінити назавжди (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик[®] в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), діарея або коліт виникали у 20% пацієнтів, включаючи випадки ступеня 3 (1,4%). Медіана часу до виникнення діареї або коліту становила 1,5 місяця (від 1 дня до 41 місяця). Симптоми діареї та коліту зникли у 85% пацієнтів. Діарея або коліт призвели до відміни препарату Тецентрик[®] у 0,2% із 2616 пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 1,1% пацієнтів і для 0,4% пацієнтів було необхідним застосування кортикостероїдів у високих дозах з медіаною тривалості застосування 3 дні (від 1 до 11 днів) з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Частота діареї або коліту в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®], становила 27%, у тому числі 3–4 (4,3%) ступеню. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 4,5% пацієнтів, у тому числі для 3,2% пацієнтів, які отримували високі дози кортикостероїдів медіана тривалості застосування—5 днів (від 1 дня до 103 днів), з подальшою поступовою відміною кортикостероїду.

Імуноопосередковані ендокринопатії

Тецентрик[®] може спричиняти імуноопосередковані ендокринопатії, у тому числі порушення з боку щитовидної залози, недостатність надниркових залоз і цукровий діабет 1 типу, включаючи діабетичний кетоацидоз і гіпофізит недостатність функції гіпофізу.

Порушення з боку щитовидної залози

Слід перевіряти функцію щитовидної залози до початку та періодично під час лікування препаратом Тецентрик[®]. Слід розпочати замісну гормональну терапію або консервативне лікування гіпертиреозу відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід продовжувати лікування препаратом Тецентрик[®] при гіпотиреозі та відмінити лікування при гіпертиреозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик[®] (див. розділ «Побічні реакції»), гіпотиреоз виникав у 4,6% пацієнтів і для 3,8% пацієнтів було необхідним застосування гормональної замісної терапії. Гіпертиреоз виникав у 1,6% пацієнтів. У одного пацієнта спостерігався гострий тиреоїдит.

Частота гіпотиреозу в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®], становила 11,3%, і для 8,6% пацієнтів було необхідним застосування гормональної замісної терапії. Гіпертиреоз виникав у 3,4% пацієнтів і в 0,1% пацієнтів виникав тиреоїдит.

Недостатність надниркових залоз

Слід спостерігати пацієнтів щодо виникнення симптомів недостатності надниркових залоз. При недостатності надниркових залоз ступеня 2 або більш високого слід розпочати лікування преднізоном у дозі 1–2 мг/кг/добу або його еквівалентом, з подальшою поступовою відміною преднізону та проведенням замісної гормональної терапії відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик[®] (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, недостатність надниркових залоз виникала у 0,4% пацієнтів, включаючи ступеня 3 (< 0,1%). Медіана часу до виникнення становила 5,7 місяця (від 3 днів до 19 місяців). Відсутня достатня інформація для належної оцінки медіани тривалості недостатності надниркових залоз. Симптоми недостатності надниркових залоз зникли у 27% пацієнтів. Застосування системних кортикостероїдів було необхідним для 0,3% із 2616 пацієнтів, включаючи 0,1% пацієнтів, яким було необхідно застосування кортикостероїдів у високих дозах.

Частота недостатності надниркових залоз в дослідженні ІМpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, становила 0,8%.

Цукровий діабет 1 типу

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо проявів гіперглікемії або інших симптомів цукрового діабету. Відповідно до клінічних показань слід розпочати лікування інсуліном. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, цукровий діабет 1 типу спостерігався у < 0,1% пацієнтів. Одному пацієнту було необхідно призначення інсуліну.

Частота вперше виявленого цукрового діабету в дослідженні ІМpower150 за участю 698 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, становила 0,1%.

Гіпофізит

При виникненні гіпофізиту ступеня 2 або більш високого слід розпочати лікування преднізоном у дозі 1–2 мг/кг/добу або його еквівалентом з подальшою поступовою відміною преднізону та проведенням замісної гормональної терапії відповідно до клінічних показань. Залежно від ступеня тяжкості слід перервати лікування препаратом Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії, гіпофізит ступеня 2 виникав у < 0,1% пацієнтів.

Частота гіпофізиту в дослідженні ІМpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик®, становила 0,4%, у тому числі явищ 2 (0,1%) та 3 (0,1%) ступенів.

Інші імуноопосередковані побічні реакції

Тецентрик® може спричиняти тяжкі та летальні імуноопосередковані побічні реакції, які можуть виникати з боку будь-якої системи органів. Хоча імуноопосередковані реакції зазвичай проявляються під час лікування препаратом Тецентрик®, вони також можуть виникати і після припинення такої терапії.

При підозрі на імуноопосередковані побічні реакції ступеня 2 слід виключити інші причини та розпочати лікування кортикостероїдами відповідно до клінічних показань. При виникненні тяжких побічних реакцій (ступінь 3 або 4) слід призначити кортикостероїди у дозі 1–2 мг/кг/добу, преднізон або еквівалент з подальшою поступовою відміною преднізону. Слід перервати або відмінити назавжди лікування препаратом Тецентрик® залежно від тяжкості реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При виникненні увеїту разом із іншими імуноопосередкованими побічними реакціями, слід провести обстеження щодо синдрому Вогта–Коянагі–Гарада, який спостерігався при застосуванні інших препаратів цього класу та може потребувати лікування системними кортикостероїдами для зниження ризику постійної втрати зору.

Нижчезазначені клінічно значущі імуноопосередковані побічні реакції спостерігалися з частотою < 1% у 2616 пацієнтів, які отримували Тецентрик® або про них повідомляли при застосуванні інших препаратів цього класу (див. розділ «Побічні реакції»).

З боку серця: міокардит.

З боку шкіри: бульозний дерматит, пемфігоїд, поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона/токсичний епідермальний некроліз.

З боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит, включаючи підвищення рівнів амілази або ліпази в сироватці крові.

Загальні розлади: синдром системної запальної реакції, гістіоцитарний некротизуючий лімфаденіт.

З боку крові: аутоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура.

З боку кістково-м'язової системи: міозит, рабдоміоліз.

З боку нервової системи: синдром Гійєна–Барре, синдром міастенії/ міастенія гравіс, демієлінізація, імуноопосередкований менінгоенцефаліт, асептичний менінгіт, енцефаліт, парез лицевого та відвідного нервів, ревматична поліміалгія, аутоімунна нейропатія та синдром Вогта–Коянагі–Гарада.

З боку органів зору: увеїт, ірит.

З боку нирок: нефротичний синдром, нефрит.

З боку судинної системи: васкуліт.

Інфекція

Тецентрик® може спричиняти тяжкі інфекції, у тому числі з летальним наслідком. Слід спостерігати пацієнтів щодо ознак та симптомів інфекції. При виникненні інфекцій ступеня 3 або більш високого лікування препаратом Тецентрик® слід відкласти та відновити лише після клінічної стабілізації (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® (див. розділ «Побічні реакції»), інфекції виникали у 42% пацієнтів, включаючи ступеня 3 (8,7%), 4 (1,5%) та 5 (1%). У пацієнтів з уротеліальною карциномою найбільш поширеними інфекціями ступеня 3 або більш високого були інфекції сечових шляхів, що спостерігалися у 6,5% пацієнтів. У пацієнтів з НДКРЛ найбільш поширеною інфекцією ступеня 3 або більш високого була пневмонія, що виникала у 3,8% пацієнтів.

Частота інфекцій в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, становила 50,1%, у тому числі 3 (12%), 4 (1,9%) та 5 (0,4%) ступенів. Найбільш поширеною інфекцією ступеня 3 або більш високого була пневмонія, що виникала у 4,8% пацієнтів.

Інфузійні реакції

Тецентрик® може спричиняти тяжкі інфузійні реакції або реакції, що загрожують життю. Слід спостерігати пацієнтів щодо виникнення симптомів інфузійних реакцій. Залежно від тяжкості слід призупинити, сповільнити швидкість інфузії або назавжди відмінити застосування препарату Тецентрик® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При виникненні інфузійних реакцій ступеня 1 або 2 слід розглянути питання про премедикацію при застосуванні наступних доз препарату.

У клінічних дослідженнях за участю 2616 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували препарат Тецентрик® в режимі монотерапії (див. розділ «Побічні реакції»), інфузійні реакції виникали у 1,3% пацієнтів, включаючи ступеня 3 (0,2 %).

Частота інфузійних реакцій в дослідженні IMpower150 за участю 793 пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, становила 3,8%, у тому числі 3–4 (0,8%) ступеня.

Ембріофетальна токсичність

Зважаючи на механізм дії, препарат Тецентрик® може чинити шкідливий вплив на плід при застосуванні вагітним жінкам. Дані щодо застосування препарату Тецентрик® вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення PD-L1/PD-1 сигнального шляху може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, який розвивається, та до його загибелі.

До початку лікування препаратом Тецентрик® слід перевірити статус жінок репродуктивного віку щодо вагітності. Жінок репродуктивного віку слід інформувати про потенційний ризик для плода. Жінкам репродуктивного віку слід порадити застосовувати ефективний метод контрацепції під час лікування препаратом Тецентрик® та протягом принаймні 5 місяців після застосування останньої дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

З огляду на механізм дії, препарат Тецентрик® може спричиняти шкоду для плода при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо застосування препарату Тецентрик® вагітним.

До початку лікування препаратом Тецентрик® слід перевірити статус жінок репродуктивного віку щодо вагітності.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Тецентрик® та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози. Дослідження на тваринах продемонстрували, що пригнічення PD-L1/PD-1 сигнальних шляхів, може призвести до підвищення ризику імуноопосередкованого відторгнення плода, що розвивається, та його загибелі. Якщо цей препарат застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування цим препаратом, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода. В загальній популяції в США розрахунковий базовий ризик основних вад розвитку і мимовільного абортів при клінічно підтверджених вагітностях становить від 2% до 4% і від 15% до 20% відповідно.

Блокування шляху передачі сигналу, опосередкованого PD-L1, як було показано в мишачій моделі вагітності, порушує толерантність до плода і у результаті призводить до підвищення ризику втрати плода; тому потенційні ризики застосування препарату Тецентрик® під час вагітності включають підвищену частоту абортів або мертвонародження. Як повідомляється в публікаціях, не було вроджених вад розвитку, пов'язаних із блокадою шляху передачі сигналу, опосередкованого PD-L1/PD-1, у потомства цих тварин; однак імуноопосередковані порушення виникали у PD-1 і PD-L1 тварин з «вбитим» геном. У результаті механізму дії фетальний вплив атезоліумабу може підвищувати ризик розвитку імуноопосередкованих розладів або порушення нормальної імунної відповіді.

Годування груддю

Немає інформації щодо наявності атезоліумабу у грудному молоці людини, а також впливу на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, або впливу на лактацію. Хоча IgG людини екскретується у грудне молоко людини, ймовірність всмоктування та шкоди для немовляти є невідомою. Враховуючи ймовірність серйозних побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, при застосуванні препарату Тецентрик® слід рекомендувати жінкам, які кормлять груддю, не годувати груддю під час лікування та протягом щонайменше 5 місяців після отримання останньої дози.

Фертильність

Виходячи з результатів досліджень на тваринах, препарат Тецентрик® може порушувати фертильність у жінок репродуктивного віку.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводились.

Спосіб застосування та дози.

Пацієнтів з раніше не лікованою місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не підходить терапія цисплатином, слід обирати для лікування препаратом Тецентрик® на основі визначення експресії PD-L1 на імунних клітинах, що інфільтрують пухлину.

Рекомендоване дозування для місцево поширеної або метастатичної уротеліальної карциноми або раніше лікованого НДКРЛ

Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг, яку вводять внутрішньовенно протягом 60 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин.

Рекомендоване дозування при проведенні лікування першої лінії метастатичного неплазмоклітинного НДКРЛ

Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг внутрішньовенно, яку вводять протягом 60 хвилин із подальшим застосуванням бевацизумабу, паклітакселу та карбоплатину в день 1 кожного 21-денного циклу максимально протягом 4–6 циклів хіміотерапії.

При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можна проводити протягом 30 хвилин. Після завершення хіміотерапії препарат Тецентрик® вводять внутрішньовенно у дозі 1200 мг із подальшим введенням бевацизумабу в день 1 кожного 21-денного циклу до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Див. інструкцію для медичного застосування бевацизумабу, паклітакселу та карбоплатину щодо рекомендацій про дозування.

Модифікація дози при виникненні побічних реакцій

Зниження дози препарату Тецентрик® не рекомендується. Рекомендації щодо модифікації дозування наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Рекомендації щодо модифікації дозування при виникненні побічних реакцій

Побічна реакція	Ступінь тяжкості побічної реакції ^a	Модифікації дозування
Пневмоніт (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та знизити дозу преднізону (або еквівалента) до 10 мг на добу або нижче.
	Ступінь 3 або 4	Відмінити препарат назавжди.
Гепатит (див. розділ «Особливості застосування»)	Рівень АСТ або АЛТ у 3–8 разів вище верхньої межі норми або рівень загального білірубину у 1,5–3 рази вище верхньої межі норми	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та знизити дозу преднізону (або еквівалента) до 10 мг на добу або нижче.
	Рівень АСТ або АЛТ більше ніж у 8 разів вище верхньої межі норми або рівень загального білірубину більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми	Відмінити препарат назавжди
Коліт або діарея (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2 або 3	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та знизити дозу преднізону (або еквівалента) до 10 мг на добу або нижче.
	Ступінь 4	Відмінити препарат назавжди

Ендокринопатії (включаючи, але не обмежуючись: гіпофізит, недостатність надниркових залоз, гіпертиреоз і цукровий діабет 1 типу) (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 2, 3 або 4	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та клінічної стабілізації на фоні замісної гормональної терапії.
Інші імуноопосередковані побічні реакції із залученням життєвоважливих органів (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів та знизити дозу преднізону (або еквівалента) до 10 мг преднізону на добу або нижче.
	Ступінь 4	Відмінити препарат назавжди
Інфекції (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 3 або 4	Введення препарату слід відкласти до зменшення тяжкості до ступеня 1 або зникнення симптомів.
Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	Ступінь 1 або 2	Перервати інфузію або зменшити швидкість інфузії.
	Ступінь 3 або 4	Відмінити препарат назавжди
Персистуюча побічна реакція ступеня 2 або 3 (за винятком ендокринопатій)	Побічна реакція ступеня 2 або 3, прояви якої не слабшають до ступеня 0 або 1 впродовж 12 тижнів після застосування останньої дози препарату Тецентрик®	Відмінити препарат назавжди
Неможливість поступового зниження дози кортикостероїду	Неможливість знизити дозу преднізону (або еквівалента) до 10 мг на добу або нижче впродовж 12 тижнів після застосування останньої дози препарату Тецентрик®	Відмінити препарат назавжди
Рецидивуюча побічна реакція ступеня 3 або 4	Рецидивуюча побічна реакція ступеня 3 або 4 (тяжка або така, що загрожує життю)	Відмінити препарат назавжди

^a Загальна термінологія критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку США (NCI CTCAE), версія 4.0.

Приготування

Перед введенням огляньте лікарський засіб щодо наявності механічних включень та зміни кольору щоразу. Не використовуйте флакон, якщо розчин є мутним, має змінений колір або містить видимі частки. Флакон не струшувати.

Приготування розчину для інфузій:

- наберіть 20 мл препарату Тецентрик® з флакона;
- розведіть в інфузійному пакеті із полівінілхлориду (PVC), поліетилену (PE) або поліолефіну (PO) об'ємом 250 мл, що містить 0,9% розчин натрію хлориду для ін'єкцій;

- препарат слід розводити лише 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій;
- змішайте розведений розчин шляхом обережного перевертання; не струшуйте;
- утилізуйте використані або порожні флакони препарату Тецентрик®.

Зберігання інфузійного розчину

Препарат не містить консервантів.

Розчин після приготування слід ввести негайно. Якщо розведений розчин препарату Тецентрик® не введений негайно, він може зберігатися:

- при кімнатній температурі протягом не більше 6 годин з моменту його приготування. Це включає зберігання при кімнатній температурі розчину для інфузій в інфузійних пакетах і час для введення інфузійного розчину;

або

- в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С протягом не більше 24 годин з моменту його приготування.

Не заморожувати. Не струшувати.

Введення

При першій інфузії препарат слід вводити протягом 60 хвилин через крапельницю з чи без вбудованого фільтра. Фільтр повинен бути стерильним, апірогенним, з низьким рівнем зв'язування з білками (розмір пор 0,2–0,22 мікрони). Якщо перша інфузія добре переноситься, усі подальші інфузії можна здійснювати протягом 30 хвилин.

Не вводьте інші препарати через ту ж саму крапельницю.

Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Із 919 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® у режимі монотерапії в дослідженні IMvigor210 (когорта 2) та у дослідженні ОАК, 50% були віком від 65 років. Із 400 пацієнтів, рандомізованих на лікування препаратом Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином в дослідженні IMpower150, 46% були віком від 65 років і 9% були віком від 75 років.

Загалом не спостерігалось відмінностей щодо безпеки та ефективності між пацієнтами віком від 65 років і пацієнтами молодшого віку в дослідженнях IMvigor210 (когорта 2), ОАК та IMpower150.

Із 119 пацієнтів з уротеліальною карциномою, яким не підходить терапія цисплатином і які отримували лікування препаратом Тецентрик® у режимі монотерапії у дослідженні IMvigor210 (когорта 1), 83% були віком від 65 років і 41% були віком від 75 років. Загалом не спостерігалось відмінностей щодо безпеки та ефективності між цими пацієнтами та пацієнтами молодшого віку.

Порушення функції нирок

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не рекомендується пацієнтам з порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу корекція дози препарату Тецентрик® не рекомендується пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня. Немає даних щодо застосування препарату Тецентрик® пацієнтам з помірним чи тяжким порушенням функції печінки.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Тецентрик® дітям не встановлені.

Передозування.

Інформації щодо передозування препаратом Тецентрик® немає.

Побічні реакції.

Нижчезазначені побічні реакції описані детальніше в розділі «Особливості застосування»: імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований гепатит, імуноопосередкований коліт, імуноопосередковані ендокринопатії, інші імуноопосередковані побічні реакції, інфекції, інфузійні реакції.

Оскільки клінічні дослідження проводять в різних умовах, частоту побічних реакцій, яка спостерігалася в клінічних дослідженнях препарату, не можна безпосередньо порівнювати з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату і з частотою, що спостерігалася на практиці.

Дані, подані в розділі «Особливості застосування», відображають експозицію препарату Тецентрик® як монотерапії у 2616 пацієнтів у ході двох рандомізованих, активно контрольованих дослідженнях (POPLAR, OAK) та чотирьох відкритих, одноступінчастих дослідженнях (PCD4989g, IMvigor210, BIRCH, FIR) за участю 524 пацієнтів з метастатичною уротеліальною карциною, 1636 пацієнтів з метастатичним НДКРЛ і 456 пацієнтів з іншими різновидами пухлин або при застосуванні у комбінації з паклітакселом та карбоплатином з чи без бевацизумабу у 793 пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДКРЛ, які брали участь в одному рандомізованому відкритому активноконтрольованому дослідженні (IMpower150). Тецентрик® вводили внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні в усіх дослідженнях, за винятком PCD4989g. Серед 2616 пацієнтів, яким застосовували Тецентрик® у режимі монотерапії, 36% отримували лікування більше 6 місяців і 20% – більше 12 місяців. Із 393 пацієнтів, яким застосовували Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином, і 400 пацієнтів, яким застосовували Тецентрик® у комбінації з паклітакселом та карбоплатином в дослідженні IMpower150, 65% і 54% відповідно отримували Тецентрик® довше ніж 6 місяців та 36% і 28% відповідно отримували Тецентрик® довше ніж 12 місяців.

Дані, описані у цьому розділі, були отримані у відкритому одноступінчастому багатокілограмовому дослідженні (IMvigor210) та в двох рандомізованих відкритих активно-контрольованих дослідженнях (OAK та IMpower150), в яких препарат Тецентрик® застосовували 429 пацієнтам з місцево поширеною та метастатичною уротеліальною карциною та 1022 пацієнтам з метастатичним НДКРЛ. У цих дослідженнях Тецентрик® вводили внутрішньовенно в дозі 1200 мг кожні 3 тижні.

Місцево поширена або метастатична уротеліальна карцинома

Пацієнти з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциною, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія

Безпека застосування препарату Тецентрик® вивчалася у дослідженні IMvigor 210 (когорта 1), багатоцентровому відкритому одноступінчастому дослідженні за участю 119 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциною, яким не підходить цисплатинвмісна хіміотерапія і які раніше не отримували лікування або захворювання яких прогресувало щонайменше через 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії (див. розділ «Клінічна ефективність»). Пацієнти отримували Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. Медіана тривалості експозиції становила 15 тижнів (від 0 до 87 тижнів).

Найбільш частими побічними проявами ($\geq 20\%$) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність, збільшення АЛТ, гіпонатріємія, зниження апетиту, сепсис, болі у попереково/шийному відділі, ниркова недостатність, і гіпотонія.

П'ять пацієнтів (4,2%), які лікувалися препаратом Тецентрик®, померли від сепсису, зупинки серця, інфаркту міокарда, дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому. Причиною смерті ще одного пацієнта (0,8%) став прогресуючий герпетичний менінгоенцефаліт. Застосування препарату Тецентрик® було припинено у 4,2% пацієнтів через надмірні побічні реакції, серед яких були діарея/коліт (1,7%), втома (0,8%), гіперчутливість (0,8%) і задишка (0,8%). Побічні реакції, що призвели до тимчасової зупинки застосування препарату Тецентрик®, спостерігались у 35% пацієнтів, найбільш поширеними серед них ($\geq 1\%$) були кишкова непрохідність, втома, діарея, інфекція сечовивідних шляхів, реакція на інфузійну терапію, кашель, біль у животі, набряки, гіпертермія, інфекції верхніх дихальних, збільшення креатиніну, зниження апетиту, гіпонатріємія, біль у спині, свербіж і венозні тромбоемболії. Тяжкі побічні реакції відзначалися у 37% пацієнтів. Найбільш

частими тяжкими побічними реакціями ($\geq 2\%$) були діарея, кишкова непрохідність, сепсис, гостре пошкодження нирок і ниркова недостатність.

У таблиці 6 наведено резюме побічних реакцій, що спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів, у таблиці 7 – окремі патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, що спостерігалися у $\geq 1\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® у дослідженні IMvigor210 (когорта 1).

Таблиця 6

Побічні реакції, які спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

	Тецентрик® N = 119	
Побічні реакції	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Загальні розлади		
Втома ¹	52	8
Периферичні набряки ²	17	2
Гарячка	14	0,8
Розлади шлунково-кишкового тракту		
Діарея ³	24	5
Нудота	22	2
Блювота	16	0,8
Запор	15	2
Біль у животі ⁴	15	0,8
Метаболічні розлади та розлади харчування		
Зниження апетиту ⁵	24	3
Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини		
Болі у попереково/шийному відділі хребта	18	3
Арталгії	13	0
Розлади шкіри та підшкірної клітковини		
Свербіж ⁶	18	0,8
Висипання	17	0,8
Інфекції		
Інфекції сечовивідних шляхів ⁷	17	5
Розлади органів дихання		
Кашель ⁸	14	0
Задишка ⁹	12	0

¹ Включаючи втому, астенію, млявість і нездужання

² Включаючи набряк калитки, периферійний набряк, лімфедема і набряк

³ Включаючи діарею, коліти, часті випорожнення, аутоімунний коліт

⁴ Включаючи біль в животі, болі у епігастрії, болі внизу та в бокових ділянках живота

⁵ Включаючи зниження апетиту та раннє насичення

⁶ Включаючи висипання, дерматит, вугрові висипання, плямисто-папульозні висипання, еритематозний висип, що викликає свербіж, макулярний і папульозний висип

⁷ Включаючи інфекції сечовивідних шляхів бактеріального генезу, бактеріальний цистит і уросепсис

⁸ Включаючи кашель і продуктивний кашель

⁹ Включаючи задишку і експіраторну задишку

Таблиця 7

Патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, які спостерігалися у $\geq 1\%$ пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 1)

Патологічні зміни лабораторних показників	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
---	--------------------------

Біохімічне дослідження	
Гіпонатріємія	15
Гіперглікемія	10
Підвищення лужної фосфатази	7
Збільшення креатиніну	5
Гіпофосфатемія	4
Збільшення ALT	4
Збільшення АСТ	4
Гіперкаліємія	3
Підвищення Mg	3
Гіпербілірубінемія	3
Порушення з боку крові	
Лімфопенія	9
Анемія	7

Раніше лікована місцево поширена або метастатична уротеліальна карцинома

Безпека застосування препарату Тецентрик® вивчалася в дослідженні IMvigor210 (когорта 2) – багатоцентровому відкритому одноступовому дослідженні за участю 310 пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких спостерігалось прогресування захворювання під час або після щонайменше одного режиму хіміотерапії, що містить препарати платини, або пацієнтів, у яких спостерігається прогресування захворювання протягом не більше 12 місяців після неoad'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії, що включає препарати платини. Пацієнти отримували 1200 мг препарату Тецентрик® внутрішньовенно кожні 3 тижні до неприйнятної токсичності або рентгенологічного або клінічного прогресування. Середня тривалість експозиції становила 12,3 тижня (діапазон – 0,1 – 46 тижнів).

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) були слабкість (52%), зниження апетиту (26%), нудота (25%), інфекція сечових шляхів (22%), підвищення температури (21%) і запор (21%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня ($\geq 2\%$) були інфекція сечових шляхів, анемія, слабкість, дегідратація, непрохідність кишечника, непрохідність сечових шляхів, гематурія, задишка, гостра ниркова недостатність, абдомінальний біль, венозна тромбоемболія, сепсис і пневмонія.

У трьох пацієнтів (1%), які отримували лікування препаратом Тецентрик®, спостерігалася одна з таких побічних реакцій, що призвела до смерті: сепсис, пневмонія або кишкова непрохідність. Лікування препаратом Тецентрик® було припинено у зв'язку з побічними реакціями у 3,2% (10/310) пацієнтів. Сепсис призвів до припинення лікування у 0,6% (2/310) пацієнтів. Побічні реакції, які призвели до переривання лікування препаратом Тецентрик®, виникли у 27% пацієнтів; найбільш поширеними ($> 1\%$) побічними реакціями були підвищення печінкових тестів, інфекція сечових шляхів, діарея, слабкість, сплутаність свідомості, непрохідність сечових шляхів, підвищення температури, задишка, венозна тромбоемболія і пневмонія. Серйозні побічні реакції виникали у 45% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 2\%$) були інфекція сечових шляхів, гематурія, гостра ниркова недостатність, кишкова непрохідність, підвищення температури, венозна тромбоемболія, непрохідність сечових шляхів, пневмонія, задишка, абдомінальний біль, сепсис і сплутаність свідомості.

У таблиці 8 наведено резюме побічних реакцій, що спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів, у таблиці 5 резюмуються окремі патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, що спостерігалися у $\geq 1\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® у дослідженні IMvigor210 (когорта 2).

Таблиця 8

Побічні реакції, які спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

	Тецентрик® N = 310
--	-----------------------

Побічні реакції	Усі ступені тяжкості (%)	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Розлади шлунково-кишкового тракту		
Нудота	25	2
Запор	21	0,3
Діарея	18	1
Абдомінальний біль	17	4
Блювання	17	1
Загальні розлади		
Слабкість	52	6
Підвищення температури	21	1
Периферичний набряк	18	1
Інфекції		
Інфекція сечових шляхів	22	9
Метаболічні розлади та розлади харчування		
Зниження апетиту	26	1
Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини		
Біль у спині/ший	15	2
Артралгія	14	1
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів		
Гематурія	14	3
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Задишка	16	4
Кашель	14	0,3
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		
Висипання	15	0,3
Свербіж	13	0,3

Таблиця 9

Патологічні зміни лабораторних показників ступеня 3–4, які спостерігалися у > 1% пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні IMvigor210 (когорта 2)

Патологічні зміни лабораторних показників	Ступінь тяжкості 3–4 (%)
Біохімічне дослідження	
Гіпонатріємія	10
Гіперглікемія	5
Підвищення рівня лужної фосфатази	4
Підвищення рівня креатиніну	3
Підвищення рівня АЛТ	2
Підвищення рівня АСТ	2
Гіпоальбумінемія	1
Порушення з боку крові	
Лімфопенія	10
Анемія	8

Метастатичний недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

Метастатичний неплазматичний НДКРЛ

Безпека лікування препаратом Тецентрик® у комбінації з бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином вивчалася в багатоцентровому міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні IMpower150, у якому 393 пацієнти з метастатичним неплазматичним НДКРЛ, які раніше не отримували хіміотерапії, отримували лікування препаратом Тецентрик® у дозі 1200 мг та бевацизумабом (15 мг/кг), паклітакселом по (175 мг/м² або 200 мг/м²) та карбоплатином АУС (6 мг/мл/хв) кожні 3 тижні максимально протягом 4 або 6 циклів із

наступним застосуванням препарату Тецентрик® у дозі 1200 мг та бевацизумабу (15 мг/кг) кожні 3 тижні до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Середня тривалість експозиції препаратом Тецентрик® становила 8,3 місяця у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® та бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином.

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик® та бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин, були слабкість/астенія (50%), алопеція (48%), нудота (39%), діарея (32%), запор (30%), зниження апетиту (29%), артралгія (26%), артеріальна гіпертензія (25%) та периферична нейропатія (24%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня тяжкості ($\geq 2\%$) у пацієнтів, які отримували препарат Тецентрик®, були слабкість/астенія, артеріальна гіпертензія, фебрильна нейтропенія, діарея, пневмонія, нудота, зниження апетиту, дегідратація та легенева емболія.

Лікування препаратом Тецентрик® було припинено через побічні реакції у 15% пацієнтів. Найбільш поширеною побічною реакцією, що призводила до відміни препарату Тецентрик®, був пневмоніт (1,8%). Побічні реакції призводили до переривання лікування препаратом Тецентрик® у 48% пацієнтів; найбільш поширеними ($>1\%$) були нейтропенія, тромбоцитопенія, слабкість/астенія, діарея, гіпотиреоз, анемія, пневмонія, підвищення температури, гіпертиреоз, фебрильна нейтропенія, підвищений рівень АЛТ, задишка, дегідратація та протеїнурія. Серйозні побічні реакції спостерігалися у 44% пацієнтів. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями ($>2\%$) були фебрильна нейтропенія, пневмонія, діарея та кровохаркання. Побічні реакції з летальним наслідком спостерігалися у 6% пацієнтів, які отримували Тецентрик®, і включали: кровохаркання, фебрильну нейтропенію, легеневу емболію, легеневу кровотечу, смерть, зупинку серця, гостре порушення мозкового кровообігу, пневмонію, аспіраційну пневмонію, хронічну обструктивну хворобу легень, внутрішньочерепну кровотечу, абдомінальний ішемічний синдром, кишкову непрохідність та розшарування аорти.

В таблиці 10 резюмовано побічні реакції, що спостерігалися у $\geq 15\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® та бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином. У таблиці 11 наведено резюме окремих патологічних змін лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у $\geq 20\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик® та бевацизумабом, паклітакселом та карбоплатином. Дослідження IMpower150 не було розроблене для того, щоб продемонструвати статистично достовірне зниження частоти побічних реакцій для препарату Тецентрик® у порівнянні з контрольною групою щодо будь-яких специфічних побічних реакцій чи патологічних змін лабораторних показників, зазначених в таблицях 9 та 10.

Таблиця 10

Побічні реакції, що спостерігалися у $\geq 15\%$ пацієнтів, які отримували Тецентрик® у дослідженні IMpower150

Побічні реакції	Тецентрик® та бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин, N = 393		Бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин N = 394	
	Всі ступені* (%)	Всі ступені 3–4* (%)	Всі ступені* (%)	Всі ступені 3–4* (%)
З боку нервової системи				

Нейропатія ¹	56	3	47	3
Головний біль	16	0.8	13	0
Загальні розлади				
Слабкість/астенія	50	6	46	6
Підвищення температури	19	0,3	9	0,5
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Алопеція	48	0	46	0
Висипання ²	23	2	10	0,3
Розлади опорно-рухового апарату та захворювання сполучної тканини				
Міалгія/біль ³	42	3	34	2
Артралгія	26	1	22	1
Розлади шлунково-кишкового тракту				
Нудота	39	4	32	2
Діарея ⁴	33	6	25	0,5
Запор	30	0,3	23	0,3
Блювання	19	2	18	1
Метаболічні розлади та розлади харчування				
Зниження апетиту	29	4	21	0,8
Судинні розлади				
Артеріальна гіпертензія	25	9	22	8
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				
Кашель	20	0.8	19	0,3
Носова кровотеча	17	1	22	0,3
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів				
Протеїнурія ⁵	16	3	15	3

* Визначення ступеня тяжкості за NCI CTCAE, версія 4.0

¹ Включаючи периферичну нейропатію, периферичну сенсорну нейропатію, гіпостезію, парестезію, дизестезію, полінейропатію.

² Включаючи висипання, макулопапульозне висипання, медикаментозне висипання, екзему, астеототичну екзему, дерматит, контактний дерматит, еритематозне висипання, макульозне висипання, висипання, зі свербіжем, себорейний дерматит, псоріазоформний дерматит.

³ Включаючи біль в кінцівках, кістково-м'язовий біль у грудях, кістково-м'язовий дискомфорт, біль у шиї, біль у спині, міалгію та біль в кістках.

⁴ Включаючи діарею, гастроентерит, коліт, ентероколіт.

⁵ Дані наведено на основі термінів, яким віддавалася перевага, оскільки не проводився системний збір лабораторних даних щодо протеїнурії.

Патологічні зміни лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у $\geq 20\%$ пацієнтів, які отримували Тецентрик® у дослідженні ІМpower150

Патологічна зміна лабораторного показника	Відсоток пацієнтів з погіршенням лабораторних показників порівняно з вихідним рівнем			
	Тецентрик® та бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин		Бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин	
	All grades %	Grade 3–4 %	All grades %	Grade 3–4 %
Біохімічне дослідження				
Гіперглікемія	61	0	60	0
Підвищення рівня азоту сечовини в крові	52	NA	44	NA
Гіпомагніємія	42	2	36	1
Гіпоальбумінемія	40	3	31	2
Підвищення рівня АСТ	40	4	28	0.8
Гіпонатріємія	38	10	36	9
Підвищення рівня лужної фосфатази	37	2	32	1
Підвищення рівня АЛТ	37	6	28	0,5
Підвищення рівня тиреотропного гормону	30	NA	20	NA
Гіперкаліємія	28	3	25	2
Підвищення рівня креатиніну	28	1	19	2
Гіпокальціємія	26	3	21	3
Гіпофосфатемія	25	4	18	4
Гіпокаліємія	23	7	14	4
Гіперфосфатемія	25	N/A	19	N/A
Порушення з боку крові				
Анемія	83	10	83	9
Нейтропенія	52	31	45	26
Лімфопенія	48	17	38	13

NA – не застосовно. В NCI CTCAE не надається визначення 3–4 ступеня для цих патологічних змін лабораторного показника.

Раніше лікований метастатичний рак легень (НДКРЛ)

Безпека застосування препарату Тецентрик® вивчалася в дослідженні ОАК, багатоцентровому міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним НДКРЛ, у яких спостерігалася прогресування під час або після режиму платиновмісної хіміотерапії незалежно від рівня експресії PD-L1 (див. розділ «Клінічна ефективність»). Загалом 609 пацієнтів отримували Тецентрик® внутрішньовенно у дозі 1200 мг кожні 3 тижні до розвитку неприйнятної токсичності, рентгенологічного чи клінічного прогресування або доцетаксел (n=578) 75 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні

до розвитку неприйнятної токсичності або прогресування захворювання. В дослідження не були включені пацієнти з активним або попереднім аутоімунним захворюванням або із захворюваннями, що потребували застосування системних кортикостероїдів. Характеристики популяції дослідження: медіана віку 63 роки (від 25 до 85 років), 46% – віком від 65 років, 62% – чоловічої статі, 71% – європеїдної раси, 20% – азіати, 68% – раніше палили, 16% – курці і 63% мали з оцінку 1 загального стану за шкалою ECOG. Медіана тривалості експозиції становила 3,4 місяця (від 0 до 26 місяців) у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®], та 2,1 місяця (від 0 до 23 місяців) у пацієнтів, які отримували лікування доцетакселом.

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 20\%$) у пацієнтів, які отримували Тецентрик[®], були слабкість (44%), зниження апетиту (24%), задишка (22%) і кашель (26%). Найбільш поширеними побічними реакціями ступеня 3–4 ($\geq 2\%$) були задишка, пневмонія, слабкість та легенева емболія.

Лікування препаратом Тецентрик[®] було припинено через побічні реакції у 8% пацієнтів. Найбільш поширеними побічними реакціями, що призводили до відміни препарату Тецентрик[®], були слабкість, інфекції та задишка. Побічні реакції з летальним наслідком спостерігалися у 1,6% пацієнтів і включали: пневмонія, сепсис, септичний шок, задишка, легенева кровотеча, раптова смерть, ішемія міокарда або ниркова недостатність. Побічні реакції призводили до переривання лікування препаратом Тецентрик[®] у 25% пацієнтів; найбільш поширеними ($> 1\%$) були пневмонія, патологічні зміни показників функціональних проб печінки, задишка, слабкість, підвищення температури та біль у спині. Серйозні побічні реакції спостерігалися у 33,5% пацієнтів. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 1\%$) були пневмонія, сепсис, задишка, плевральний випіт, легенева емболія, підвищення температури та інфекція дихальних шляхів.

У таблиці 12 резюмовані побічні реакції, що спостерігалися принаймні у 10% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®]. У таблиці 13 наведено резюме окремих патологічних змін лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у $\geq 20\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Тецентрик[®].

Таблиця 12

Побічні реакції, що спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів з НДКРЛ, які отримували Тецентрик[®] у дослідженні ОАК

Побічна реакція ¹	Тецентрик [®] 1200 мг кожні 3 тижні n=609		Доцетаксел 75 мг/м ² кожні 3 тижні n=578	
	Всі ступені (%)	Ступінь 3–4 (%)	Всі ступені (%)	Ступінь 3–4 (%)
Загальні розлади				
Слабкість/Астенія ²	44	4	53	6
Підвищення температури	18	<1	13	<1
З боку дихальної системи				
Кашель ³	26	<1	21	<1
Задишка	22	2,8	21	2,6
З боку кістково-м'язової системи				
Міалгія/біль ⁴	20	1,3	20	<1
Артралгія	12	0,5	10	0,2
Метаболічні розлади та розлади харчування				
Зниження апетиту	23	<1	24	1,6
З боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота	18	<1	23	<1
Запор	18	<1	14	<1
Діарея	16	<1	24	2
З боку шкіри				

Висипання ⁵	12	<1	10	0
------------------------	----	----	----	---

¹ Визначення ступеня за NCI CTCAE версія, 4.0.

² Включаючи слабкість і астенію.

³ Включаючи кашель і кашель при фізичному навантаженні.

⁴ Включаючи кістково-м'язовий біль, кістково-м'язову скутість, кістково-м'язовий біль у грудях, міалгію.

⁵ Включаючи висипання, еритематозне висипання, генералізоване висипання, макулопапульозне висипання, папульозне висипання, висипання, зі свербежем, пустульозне висипання, пемфігоїд.

Таблиця 13

Патологічні зміни лабораторних показників, що погіршилися порівняно з вихідним рівнем та спостерігалися у $\geq 20\%$ пацієнтів з НДКРЛ, які отримували Тецентрик® у дослідженні ОАК

Патологічна зміна лабораторного показника	Тецентрик® 1200 мг кожні 3 тижні		Доцетаксел 75 мг/м ² кожні 3 тижні	
	Всі ступені ¹ (%) ²	Ступінь 3–4 (%)	Всі ступені ¹ (%) ²	Ступінь 3–4 (%)
Біохімічне дослідження				
Гіпоальбумінемія	48	4	50	3
Гіпонатріємія	42	7	31	6
Підвищення рівня лужної фосфатази	39	2	25	1
Підвищення рівня АСТ	31	3	16	0,5
Підвищення рівня АЛТ	27	3	14	0,5
Гіпофосфатемія	27	5	23	4
Гіпомагніємія	26	1	21	1
Підвищення рівня креатиніну	23	2	16	1
Порушення з боку крові				
Анемія	67	3	82	7
Лімфоцитопенія	49	14	60	21

¹ Визначення ступеня за NCI CTCAE, версія 4.0.

² Частота для кожного тесту базується на кількості пацієнтів, для яких наявні результати визначення лабораторного показника як на вихідному рівні, так і принаймні одного визначення під час дослідження: Тецентрик® (діапазон: 546–585) і доцетаксел (діапазон: 532–560).

Імуногенність

Як і для всіх терапевтичних білків, існує вірогідність розвитку імуногенності.

Із 565 пацієнтів з НДКРЛ у дослідженні ОАК у 30% були отримані позитивні результати тесту на антитіла (АТ) до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в першій часовій точці або через декілька часових точок після застосування. Медіана часу до утворення АТ до лікарського засобу становила 3 тижні. Невідомо, чи здатні ці АТ до лікарського засобу зв'язуватися з атезоліумабом та нейтралізувати його. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу. Результати пошукових аналізів показали, що у підгрупі пацієнтів, у яких були виявлені АТ до лікарського засобу на тижні 4 (21%; 118/560), ефективність атезоліумабу була нижчою (вплив на загальну виживаність) порівняно з пацієнтами з негативними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, на тижні 4. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Із 275 пацієнтів з уротеліальною карциномою в дослідженні ІМvigor210 (когорта 2) у 42% були отримані позитивні результати тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в першій часовій точці або через декілька часових точок після застосування. Зі 111 пацієнтів у дослідженні ІМvigor210 (когорта 1) 48% мали з позитивний результат тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, в першій часовій точці або

через декілька часових точок після застосування. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Із 364 пацієнтів з НДРЛ, які отримували препарат Тецентрик® та бевацизумаб, паклітаксел та карбоплатин і були обстежені щодо АТ до лікарського засобу в дослідженні ІМpower150 36% (n=132), мали позитивний результат тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися в першій часовій точці або через декілька часових точок після застосування, та 83% із цих 132 пацієнтів, яких обстежували на АТ до лікарського засобу, мали позитивний результат на АТ до лікарського засобу до отримання другої дози атезоліумабу.

Невідомо, чи ці зв'язуючі АТ до лікарського засобу здатні нейтралізувати атезоліумаб. У пацієнтів з позитивними результатами тесту на АТ до лікарського засобу, що з'явилися під час лікування, також спостерігалось зниження системної експозиції атезоліумабу у порівнянні з пацієнтами з негативними результатами тесту. Наявність АТ до лікарського засобу не мала клінічно значущого впливу на частоту чи тяжкість побічних реакцій.

Виявлення утворення АТ дуже залежать від чутливості та специфічності методу. Крім того, на зареєстровану частоту виявлення АТ (включаючи нейтралізуючі АТ) може впливати кілька факторів, включаючи методики тесту, обробка зразків, часу відбору зразків, супутнє лікування та основне захворювання. У зв'язку з цим порівняння частоти виявлення АТ до атезоліумабу в дослідженнях, описаних вище, з частотою виявлення АТ в інших дослідженнях чи до інших лікарських засобів може вводити в оману.

Термін придатності.

3 роки

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла.

Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі. По одному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

4303, Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

17.07.2019